

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

## 抗悪性腫瘍剤

劇薬  
処方箋医薬品

# ドキシル<sup>®</sup>注 20mg

## DOXIL<sup>®</sup> Injection

剤形	懸濁性注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル10mL中ドキシソルビシン塩酸塩20mg含有
一般名	和名：ドキシソルビシン塩酸塩 (JAN) 洋名：Doxorubicin Hydrochloride (JAN) doxorubicin (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年 1月 4日 製造販売一部変更承認年月日：2009年 4月22日 (効能・効果の追加) 薬価基準収載年月日：2007年 1月19日 発売年月日：2007年 2月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社 販 売：持田製薬株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.mochida.co.jp/dis/index.html">http://www.mochida.co.jp/dis/index.html</a>

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名 .....	3
2. 一般名 .....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法） .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4
7. CAS登録番号.....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法.....	5
4. 有効成分の定量法.....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 注射剤の調製法 .....	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
6. 溶解後の安定性 .....	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	8
8. 生物学的試験法 .....	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	8
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	8
11. 力価.....	8
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	9
14. その他.....	9
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10
2. 用法及び用量 .....	10
3. 臨床成績 .....	15
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>33</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	33
2. 薬理作用 .....	33

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>35</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	35
2. 薬物速度論的パラメータ .....	36
3. 吸収 .....	37
4. 分布 .....	37
5. 代謝 .....	40
6. 排泄 .....	41
7. トランスポーターに関する情報 .....	41
8. 透析等による除去率 .....	41
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>42</b>
1. 警告内容とその理由 .....	42
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	43
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	43
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	43
5. 慎重投与内容とその理由 .....	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	44
7. 相互作用 .....	46
8. 副作用 .....	46
9. 高齢者への投与 .....	72
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	73
11. 小児等への投与 .....	73
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	73
13. 過量投与 .....	73
14. 適用上の注意 .....	74
15. その他の注意 .....	75
16. その他 .....	75
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>76</b>
1. 薬理試験 .....	76
2. 毒性試験 .....	77
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>79</b>
1. 規制区分 .....	79
2. 有効期間又は使用期限 .....	79
3. 貯法・保存条件 .....	79
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	79
5. 承認条件等 .....	79
6. 包装 .....	79
7. 容器の材質 .....	80
8. 同一成分・同効薬 .....	80
9. 国際誕生年月日 .....	80
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	80
11. 薬価基準収載年月日 .....	80
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	80
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	80
14. 再審査期間 .....	80

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	81
16. 各種コード .....	81
17. 保険給付上の注意 .....	81
<b>X I. 文献 .....</b>	<b>82</b>
1. 引用文献 .....	82
2. その他の参考文献 .....	83
<b>X II. 参考資料 .....</b>	<b>84</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	84
2. 海外における臨床支援情報 .....	86
<b>X III. 備考 .....</b>	<b>88</b>
1. その他の関連資料 .....	88

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ドキシル®注の有効成分であるドキシソルビシン塩酸塩は、1967年にイタリアの Arcamone らにより *Streptomyces peucetius var. caesi* の培養ろ液中から単離されたアントラサイクリン系抗腫瘍性抗生物質である<sup>1)</sup>。

ドキシル®注（一般名：ドキシソルビシン塩酸塩）は STEALTH®リポソーム製剤（MPEG-DSPE\*で修飾された脂質二重層）にドキシソルビシン塩酸塩を封入した DDS（Drug Delivery System）製剤で、MPEG の有する親水性により、細網内皮系に異物として認識されにくい特徴<sup>2)</sup>をもち、血中循環時間の延長<sup>3), 4)</sup>、腫瘍組織への選択的な滲出<sup>5), 6)</sup>により抗腫瘍効果を発揮する。

ドキシル®注は、米国 Liposome Technology, Inc（現 ALZA 社）によって開発された。本邦においては、ALZA 社が 2001 年 6 月に米国 Johnson & Johnson 社の傘下企業となったことにより、米国 Johnson & Johnson 社の医薬品部門の日本人であるヤンセンファーマ株式会社が本剤の開発権を取得した。

「エイズ関連カポジ肉腫」治療薬としては、米国において治験が開始され、1995 年に承認された。本邦では、2007 年 1 月に承認された。2008 年 10 月現在、世界 80 カ国で承認・販売されている。再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）に対する治療薬としては、米国において臨床試験が開始され、1999 年に承認された。本邦では、臨床第 I 相試験が実施され、臨床第 II 相試験を経て、2007 年 1 月に「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の効能追加を申請し、2009 年 4 月に承認された。2008 年 10 月現在、世界 75 カ国で承認・販売されている。なお、2018 年 1 月より持田製薬株式会社に販売移管された。

\*MPEG-DSPE : *N*-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は、MPEG-DSPE で修飾された脂質二重層（STEALTH®リポソーム）に、ドキシソルビシン塩酸塩を封入した製剤である。

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用（1）作用部位・作用機序」の項参照。

2. 本剤は、血中循環時間の延長<sup>3), 4)</sup>と腫瘍組織への選択的な滲出<sup>5), 6)</sup>により抗腫瘍効果を発揮する。

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用（1）作用部位・作用機序」の項参照。

3. 本剤は、がん化学療法後に増悪した卵巣癌に対しては、4 週間に 1 回投与し、エイズ関連カポジ肉腫に対しては、2～3 週間に 1 回投与する製剤である（点滴静注）。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照。

4. 再発卵巣癌患者（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）を対象にした国内臨床第 II 相試験では、完全奏効（CR）が 2.7%（2/73 例）、部分奏効（PR）が 19.2%（14/73 例）で、奏効率は 21.9%（16/73 例）であった。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績（2）臨床効果」の項参照。

5. エイズ関連カポジ肉腫を対象とした外国臨床試験では、全身化学療法による前治療を行っていない患者における奏効率\*\*は 54.7%（117/214 例）、前治療を行った患者では 42.9%（15/35 例）であった。

\*\*臨床的完全奏効（CCR）と部分奏効（PR）の合計

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績（2）臨床効果」の項参照。

6. 再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）を対象とした国内臨床第Ⅱ相試験では、副作用（臨床検査値異常を含む）は74例中74例（100%）に認められた。主な副作用は、白血球数減少69例（93.2%）、好中球数減少69例（93.2%）、リンパ球数減少66例（89.2%）、ヘモグロビン減少63例（85.1%）、手足症候群58例（78.4%）、口内炎57例（77.0%）、赤血球数減少56例（75.7%）、血小板数減少45例（60.8%）、悪心45例（60.8%）、血中LDH増加38例（51.4%）、食欲不振37例（50.0%）、発疹37例（50.0%）、血中アルブミン減少36例（48.6%）、疲労34例（45.9%）、体重減少24例（32.4%）であった。（承認時）

再発卵巣癌を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は2171例中1581例（72.8%）に認められた。主な副作用は、口内炎795例（36.6%）、手足症候群723例（33.3%）、白血球減少症372例（17.1%）、好中球減少症294例（13.5%）、悪心224例（10.3%）、貧血204例（9.4%）、血小板減少症194例（8.9%）であった。（再審査終了時）

エイズ関連カポジ肉腫を対象とした外国臨床試験では、720例中、血液学的検査での異常として血小板減少症439例（61.0%）、貧血399例（55.4%）、好中球減少症352例（48.9%）が認められた。有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）の情報は705例から得られ、83%に副作用が認められた。主な副作用（血液学的検査関連の副作用を除く）は、悪心119例（16.9%）、無力症70例（9.9%）、低色素性貧血69例（9.8%）、発熱64例（9.1%）、脱毛症63例（8.9%）、Al-P増加、嘔吐、下痢各55例（7.8%）、口内炎48例（6.8%）、口腔モニリア症39例（5.5%）であった。（承認時）

エイズ関連カポジ肉腫を対象とした使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、91例中43例（47.3%）に認められた。主な副作用は、白血球減少症20例（22.0%）、好中球減少症11例（12.1%）、血小板減少症6例（6.6%）、貧血6例（6.6%）であった。（再審査終了時）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（1）副作用の概要」の項参照。

7. 重大な副作用<sup>注</sup>として、心筋障害（頻度不明）、骨髄抑制（白血球数減少93.2%、好中球数減少93.2%、血小板数減少60.8%、ヘモグロビン減少85.1%、赤血球数減少75.7%）、infusion reaction（18.9%）、手足症候群（78.4%）、口内炎（77.0%）、肝機能障害（頻度不明）、間質性肺疾患（間質性肺疾患1.4%、肺臓炎1.4%）、肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（1.4%）が認められた。

注）発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状」の項参照。



---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

ドキシル®注 20mg

(2) 洋名

DOXIL® Injection

(3) 名称の由来

該当資料なし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドキソルビシン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Doxorubicin Hydrochloride（JAN）

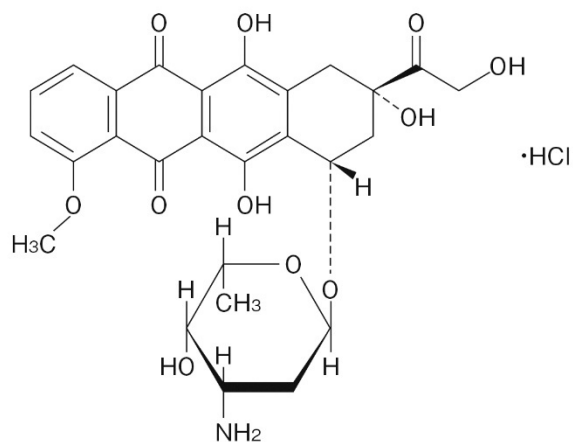
doxorubicin（INN）

(3) ステム（Stem）

-rubicin：抗腫瘍薬、ダウノルビシン誘導体

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式



4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub>・HCl

分子量：579.98

5. 化学名（命名法）

(2*S*, 4*S*)-4-(3-Amino-2, 3, 6-trideoxy- $\alpha$ -L-*lyxo*-hexopyranosyloxy)-2, 5, 12-trihydroxy-2-hydroxyacetyl-7-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydrotetracene-6, 11-dione monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：DXR、DOX、ADR、ADM 等

治験番号：JNS002

7. CAS 登録番号

CAS-25316-40-9（ドキシソルビシン塩酸塩）

CAS-23214-92-8（ドキシソルビシン）

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

赤だいたい色の結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +240 \sim +290^\circ$

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

第十五改正日本薬局方のドキソルビン塩酸塩の確認試験に準じる。

#### 4. 有効成分の定量法

第十五改正日本薬局方のドキソルビン塩酸塩の定量法に準じる。

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

区 別：懸濁性注射剤

規 格：1 バイアル 10mL 中ドキシソルビシン塩酸塩 20mg 含有

色・性状：赤色の懸濁液

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.0～7.0

浸透圧：325～375mOsm/kg

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル（10mL）中にドキシソルビシン塩酸塩 20mg を含有する。

#### (2) 添加物（1 バイアル 10mL 中）

HSPC <sup>注1)</sup> 95.8mg

MPEG-DSPE <sup>注2)</sup> 31.9mg

コレステロール 31.9mg

硫酸アンモニウム 20mg

L-ヒスチジン 15.5mg

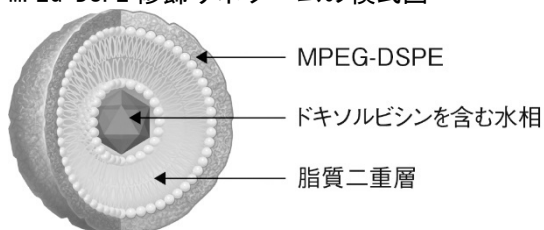
精製白糖 940mg

pH 調整剤 適量

注1) Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine（水素添加大豆ホスファチジルコリン）

注2) *N*-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3- phosphoethanolamine sodium salt

#### MPEG-DSPE 修飾リポソームの模式図



(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

- ・本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
- ・本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、希釈後は2～8℃で保存し、24時間以内に投与すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

本剤投与の際は、インラインフィルターを使用しないこと。また、投与ラインの急速なフラッシュは避けること。

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤をガラスバイアルで5℃/50%RHで20ヵ月間保存するとき、明確な品質の低下が認められなかったことから、使用期限を20ヵ月(2～8℃)に設定した。

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃、50%RH	ガラスバイアル、ゴム栓	20ヵ月	類縁物質の合計量、含量、添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。
加速試験	30℃、65%RH 又は 30℃、60%RH	ガラスバイアル、ゴム栓	3ヵ月	類縁物質の合計量と含量が規格値から逸脱した。添加剤由来分解生成物の量及び放出性に変化が見られたが、いずれも規格値の範囲内であった。
光安定性試験	約4,600Lux、 30℃	ガラスバイアル、ゴム栓	7日	いずれの試験項目においても遮光した対照品とほぼ同様の値を示した。

試験項目：性状<sup>注1)</sup>、pH、純度試験(濁度<sup>注1)</sup>、類縁物質<sup>注1)</sup>、リソホスファチジルコリン)、放出性、無菌<sup>注2)</sup>、リポソーム化率、平均粒子径、含量

注1) 長期保存試験、加速試験のみ実施

注2) 長期保存試験のみ実施

## 6. 溶解後の安定性

5%ブドウ糖注射液に本剤を約 0.13mg/mL<sup>注)</sup>となるように加え、24時間保存した。

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
輸液との適合性試験	室温（16～22℃）、室内散光下	ポリ塩化ビニル製の輸液バック	24時間	いずれの試験項目も変化がなく安定であった。

試験項目：pH、リボソーム化率、平均粒子径及び含量

注) 外国で臨床的に使用される最低濃度であり、かつ正確に定量できる十分に高い濃度

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

定量法を準用して試験を行い、試料溶液及び標準溶液のドキソルビシンの保持時間を測定するとき、試料溶液のドキソルビシンの保持時間は標準溶液のドキソルビシンの保持時間の±2%の範囲内である。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

充填剤：液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲル

移動相：0.02mol/L 酢酸アンモニウム緩衝液/0.02mol/L 酢酸アンモニウム・メタノール溶液混液（1：1）

流量：毎分 1mL（ドキソルビシンの保持時間：3.5～5.5分）

## 11. 力価

該当資料なし

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の3種の分解物と添加剤由来の2種の分解物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- 1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌
- 2) エイズ関連カポジ肉腫

#### 《効能・効果に関連する使用上の注意》

##### <卵巣癌>

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の他の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

### 2. 用法及び用量

- 1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌  
通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m<sup>2</sup>を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。  
なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) エイズ関連カポジ肉腫  
通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回20mg/m<sup>2</sup>を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2~3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。  
なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 2) 本剤は、5%ブドウ糖注射液で希釈すること。希釈方法については、本剤の投与量に合わせ、以下のa)、b)いずれかの方法で行うこと。
  - a) 本剤の投与量が90mg未満の場合  
5%ブドウ糖注射液250mLで希釈する
  - b) 本剤の投与量が90mg以上の場合  
5%ブドウ糖注射液500mLで希釈する急速な投与により **infusion reaction** 発現の危険性が高くなるおそれがあるため、急速静脈内投与又は希釈しない溶液での投与は行わないこと。
- 3) 他の薬剤等との配合又は同じ静注ラインでの同時注入は避けること。
- 4) 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。なお、減量を行った場合は、有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。



### 用量調節基準（卵巣癌）

#### <手足症候群>

Grade	用量の変更
1 (日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑)	患者が以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は投与を継続する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、最長 2 週間投与を延期し、投与再開時には用量を 25% 減量する。
2 (正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が 2cm 未満の小さな水疱又は潰瘍)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。2 週間以内に軽快し、以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
3 (歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。)	Grade 0 に回復するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても Grade 0～2 に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
4 (感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院)	Grade 0 に回復するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても Grade 0～2 に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。

#### <口内炎>

Grade	用量の変更
1 (痛みのない潰瘍、紅斑又は軽度の痛み)	患者が以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は投与を継続する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、最長 2 週間投与を延期し、投与再開時には用量を 25% 減量する。
2 (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事はできる。)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。2 週間以内に軽快し、以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
3 (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事ができない。)	Grade 0 に回復するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても Grade 0～2 に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
4 (経静脈又は経管栄養を必要とする。)	Grade 0 に回復するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても Grade 0～2 に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。

<骨髄抑制>

Grade	好中球 ( $/\mu\text{L}$ )	血小板 ( $/\mu\text{L}$ )	用量の変更
1	1,500 以上 2,000 未満	75,000 以上 150,000 未満	投与を継続する。
2	1,000 以上 1,500 未満	50,000 以上 75,000 未満	好中球 $1,500/\mu\text{L}$ 以上、血小板 $75,000/\mu\text{L}$ 以上になるまで投与を延期する。
3	500 以上 1,000 未満	25,000 以上 50,000 未満	好中球 $1,500/\mu\text{L}$ 以上、血小板 $75,000/\mu\text{L}$ 以上になるまで投与を延期する。
4	500 未満	25,000 未満	好中球 $1,500/\mu\text{L}$ 以上、血小板 $75,000/\mu\text{L}$ 以上になるまで投与を延期する。持続性の好中球数減少（好中球 $500/\mu\text{L}$ 未満が 7 日以上継続するか、本剤投与後 22 日目までに軽快しない場合）又は血小板 $25,000/\mu\text{L}$ 未満が認められた場合には、投与再開時、サイトカイン（G-CSF 等）を併用するか、あるいは用量を 25%減量する。

<肝機能障害>

血清ビリルビン値	用量の変更
1.2~3.0mg/dL	用量を 25%減量の上、投与を再開する。
3.0mg/dL を超える	本剤との因果関係が否定できない場合、本剤の投与を中止する。本剤との因果関係が否定される場合、用量を 50%減量の上、投与を再開する。

<その他の副作用>

重度の副作用（Grade 3 以上）が発現した場合、Grade 0~2 に軽快するまで最大 2 週間延期し、用量を 25%減量する。

### 用量調節基準（エイズ関連カポジ肉腫）

#### <手足症候群>

Grade	用量の変更
1 (日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑)	患者が以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は投与を継続する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、最長 2 週間投与を延期し、投与再開時には用量を 25% 減量する。
2 (正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が 2cm 未満の小さな水疱又は潰瘍)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快し、以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
3 (歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
4 (感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。

#### <口内炎>

Grade	用量の変更
1 (痛みのない潰瘍、紅斑又は軽度の痛み)	患者が以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は投与を継続する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、最長 2 週間投与を延期し、投与再開時には用量を 25% 減量する。
2 (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事はできる。)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快し、以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験していない場合は、投与を再開する。以前に Grade 3 又は 4 の本件事象を経験している場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
3 (痛みのある紅斑、浮腫又は潰瘍。食事ができない。)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。
4 (経静脈又は経管栄養を必要とする。)	Grade 0～1 に軽快するまで最長 2 週間投与を延期する。2 週間たっても軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。2 週間以内に軽快した場合は、用量を 25% 減量の上、投与を再開する。

<骨髄抑制>

Grade	好中球 (/ $\mu$ L)	血小板 (/ $\mu$ L)	用量の変更
1	1,500 以上 2,000 未満	75,000 以上 150,000 未満	投与を継続する。
2	1,000 以上 1,500 未満	50,000 以上 75,000 未満	好中球 1,500/ $\mu$ L 以上、血小板 75,000/ $\mu$ L 以上になるまで投与を延期する。
3	500 以上 1,000 未満	25,000 以上 50,000 未満	好中球 1,500/ $\mu$ L 以上、血小板 75,000/ $\mu$ L 以上になるまで投与を延期する。
4	500 未満	25,000 未満	好中球 1,500/ $\mu$ L 以上、血小板 75,000/ $\mu$ L 以上になるまで投与を延期する。投与再開時には、サイトカイン (G-CSF 等) を併用するか、あるいは用量を 25%減量する。

<肝機能障害>

肝機能障害のある患者に対する本剤の治療経験は限られている。従来のドキソルビシン塩酸塩製剤での経験に基づき、血清ビリルビン値が次のように上昇した場合は、本剤を減量することが望ましい。

- ・血清ビリルビン値が 1.2~3.0mg/dL の場合は、通常量の 1/2
- ・血清ビリルビン値が 3.0mg/dL を超える場合は、通常量の 1/4

(解説)

- 1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法は確立していないため、原則として本剤単剤による治療を行うこと。
- 2) 急速な投与及び希釈しない溶液での投与により **infusion reaction** 関連事象の発現の危険性が高まる可能性があるため、急速な投与及び希釈しない溶液での投与は行わないこと。
- 3) 他剤との配合変化試験を実施していないことから、他剤との混合を避けること。なお、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤と配合変化が知られている薬剤とは、本剤も配合変化を起こす可能性があるため注意すること。
- 4) **Grade 2** 以上の手足症候群、口内炎、骨髄抑制が初めて発現した場合は、用量調節基準に従い、減量、投与の延期、中止を行うこと。減量した場合には、症状が改善しても減量前の投与量に戻さないこと。

<肝機能障害>

肝機能障害のあるエイズ関連カポジ肉腫患者に対する本剤の使用経験は限られていることから、本剤の減量の目安はないが、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤での経験に基づき<sup>7)</sup>、本剤の減量の目安を示している。

本剤は肝代謝を受けることから、肝機能障害のある患者ではドキソルビシンの血中濃度が上昇し副作用が増強される可能性があるため、患者の状態や血液生化学的検査によるモニタリングを行い、慎重に投与する必要がある。

なお、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤では、肝機能障害患者に投与したとき血中濃度が上昇することが報告されている<sup>8)</sup>。

### 3. 臨床成績

#### 《がん化学療法後に増悪した卵巣がん》

##### (1) 臨床データパッケージ

##### 評価資料

Phase	試験番号		対象	登録例数	用法・用量
国内第Ⅰ相	JNS002-JPN-01	非盲検、 単一施設、 非ランダム化 試験	卵巣癌を含む各種固形 癌患者	15 例	30、40 及び 50mg/m <sup>2</sup> を 4 週間隔。 静脈内投与。 2 コース以上投与。
国内第Ⅱ相	JNS002-JPN-02	多施設共同、 非ランダム 化、 非盲検 試験	白金製剤を含む化学療 法の治療歴を有する Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性 卵管癌、腹膜癌) 患者	74 例	1 日 1 回 50mg/m <sup>2</sup> を 4 週間隔。 静脈内投与。 2 コース以上投与
外国第Ⅲ相	30-49	並行群間、 ランダム化、 多施設共同、 非盲検、 実薬対照、 比較 試験	白金製剤を基本とした 一次化学療法の治療歴 を有する上皮性卵巣癌 患者 (ノギテカンとの比較)	474 例	JNS002 群 1 日 1 回 50mg/m <sup>2</sup> を 4 週間隔。 静脈内投与。 最長 1 年間投与  ノギテカン群 1 日 1 回 1.5mg/m <sup>2</sup> を 5 日間連続投与し、 それを 3 週間隔。 静脈内投与。 最長 1 年間投与

##### (2) 臨床効果

##### ＜卵巣癌＞

再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）を対象に、本剤 50mg/m<sup>2</sup> を 4 週ごとに静脈内投与した国内臨床第Ⅱ相試験における有効性は以下のとおりであった<sup>9)</sup>。

##### 卵巣癌患者における有効性 (n=73)<sup>9)</sup>

奏効率	
完全奏効 (CR) + 部分奏効 (PR)	21.9% (16 例)
奏効率の 95%信頼区間	13.1-33.1%

白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する再発卵巣癌を対象に本剤 50mg/m<sup>2</sup> 又はノギテカン塩酸塩 1.5mg/m<sup>2</sup> (国内未承認) を 4 週ごと静脈内投与した外国臨床第Ⅲ相臨床試験において、有効性について以下の探索的な情報が得られている<sup>14)</sup>。

全生存期間の中央値は本剤群 (239 例) 62.7 週、ノギテカン塩酸塩群 (235 例) 59.7 週、HR は 1.216 (95%信頼区間: [1.000, 1.478]) であり、本剤群において全生存期間の延長傾向が示唆された。このうち、白金製剤を含む一次化学療法中に疾患進行がみられた患者、SD であった患者、又は治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した患者のサブグループでは全生存期間の中央値は本剤群 (130 例) 38.3 週、ノギテカン塩酸塩 1.5mg/m<sup>2</sup> 群 (125 例) 42.1 週、HR は 1.069 (95%信頼区間: [0.823, 1.387]) であった<sup>14)</sup>。

9) Katsumata N, et al. Jpn J Clin Oncol, 38 (11) : 777-785, 2008

14) Gordon AN, et al. Gynecol Oncol, 95 (1) : 1-8, 2004

### (3) 臨床薬理試験

忍容性試験 [国内臨床第 I 相試験] (JNS002-JPN-01 試験、承認時評価資料)<sup>11)</sup>

目的：主要目的：

各種固形癌患者における JNS002 (塩酸ドキソルビシンリポソーム注射剤：以下、JNS002) の安全性を評価し、本治験薬を規定の投与方法に従い 4 週間隔で点滴静注した場合の日本人における最大耐量 (Maximum Tolerated Dose：以下、MTD) を、別途定める用量規制毒性 (Dose Limiting Toxicity：以下、DLT) の発現状況から推定する。また、臨床第 II 相試験における推奨用量 (Recommended Dose：以下、RD) の決定も併せて行う。

副次目的：

- 1) 血漿中薬物濃度を測定し、薬物動態学的検討を行う。
- 2) 抗腫瘍効果 (最良総合効果) の検討を行う。

対象：国内の各種固形癌患者 15 例 (卵巣癌 6 例、乳癌\*1 例、非小細胞肺癌\*6 例、食道癌\*1 例、胸腺癌\*1 例)

方法：本剤 30mg/m<sup>2</sup> (6 例)、40mg/m<sup>2</sup> (3 例)、50mg/m<sup>2</sup> (6 例) を 4 週ごとに静脈内投与した。

評価項目：有効性 (RECIST ガイドライン (p.20) に準じ、抗腫瘍効果を判定)、安全性

結果：高頻度に認められた有害事象 (発現頻度 > 50%) は、単球百分率増加 15 例 (100.0%)、リンパ球数減少及び赤血球数減少が各 14 例 (93.3%)、好中球百分率増加 13 例 (86.7%)、手足症候群及び白血球数減少が各 12 例 (80.0%)、発疹 (Rash) 及びヘモグロビン減少、好中球数減少が各 10 例 (66.7%)、白血球数増加 9 例 (60.0%)、食欲不振及び悪心、口内炎、血中 LDH 増加が各 8 例 (53.3%) であった。用量規制毒性 (Dose Limiting Toxicity : DLT) は 30mg/m<sup>2</sup> の 1 (Grade 3 の下痢、感染及び低酸素症) に認められたが、40、50mg/m<sup>2</sup> では認められなかった。

2 コース以降で DLT の発現はなく、50mg/m<sup>2</sup> で 2~3 コース以降の反復投与により発現又は増悪する有害事象 (特に皮膚毒性) に起因する投与遅延が高頻度に認められたものの、対症療法でほとんどが軽快又は回復した。以上より、50mg/m<sup>2</sup> までの忍容性を確認した。

\*本邦未承認

11) Fujisaka Y, et al. Jpn J Clin Oncol, 36 (12) : 768-774, 2006

注) 本邦で承認されている「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

#### (4) 探索的試験

用量反応探索試験 [国内臨床第 I 相試験] (JNS002-JPN-01 試験、承認時評価資料)<sup>11)</sup>

(3) 臨床薬理試験で記載の忍容性試験において、抗腫瘍効果 (最良総合効果) は、15 例中、PR が 1 例 (卵巣癌)、SD が 7 例であった。PR の 1 例は、30mg/m<sup>2</sup> 投与群の患者で、奏効期間は 441 日 (試験中止時に PR を持続) であった。50mg/m<sup>2</sup> 投与群の標的病変のない卵巣癌の 1 例では、腫瘍マーカー (CA125) の正常化が認められた。

また、本剤 30~50mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分 で点滴静注した場合のドキソルビシンの血漿中動態は、線形であると考えられ、各コース間における血漿中ドキソルビシンの蓄積も認められなかった。以上の有効性ならびに薬物動態の成績より 50mg/m<sup>2</sup> が適切であると判断した。

11) Fujisaka Y, et al. Jpn J Clin Oncol, 36 (12) : 768-774, 2006

注) 本邦で承認されている「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

[国内臨床第 II 相試験] (JNS002-JPN-02 試験、承認時評価資料)

(多施設共同、非盲検、非ランダム化、非対照試験)<sup>9)</sup>

目的: ドキシルの有効性及び安全性の検討

対象: 前化学療法として白金製剤を含む化学療法の治療歴を有する Müllerian carcinoma (上皮性卵巣癌、原発性卵管癌、腹膜癌) 患者 74 例

方法: 本剤 50mg/m<sup>2</sup> を 4 週毎に静脈内投与し (1 コース)、中止基準に該当しない限り 2 コース以上投与した。

評価項目: 主要評価項目: 奏効率

RECIST ガイドライン (p.20) に準じ、抗腫瘍効果を判定した。

解析計画: サブグループ解析: 部分解析集団として、白金製剤への感受性を考慮し、白金製剤感受性 (Pt-S) 群、白金製剤抵抗性 (Pt-R) 群の患者集団で解析

#### ●患者背景

背景因子		症例数 (%)		
		全体	白金製剤感受性群 (Pt-S)	白金製剤抵抗性群 (Pt-R)
登録症例数		74 例	11 例	63 例
年齢	中央値 (最小-最大)	57.0 歳 (32-76 歳)	55.0 歳 (40-72 歳)	58.0 歳 (32-76 歳)
ECOG PS	0	63 例 (85.1%)	9 例 (81.8%)	54 例 (85.7%)
	1	11 例 (14.9%)	2 例 (18.2%)	9 例 (14.3%)
	2	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
診断名	上皮性卵巣癌	62 例 (83.8%)	11 例 (100.0%)	51 例 (81.0%)
	腹膜癌	12 例 (16.2%)	0 例 (0.0%)	12 例 (19.0%)
	原発性卵管癌	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)
組織型	漿液性	49 例 (66.2%)	6 例 (54.5%)	43 例 (68.3%)
	粘液性	1 例 (1.4%)	0 例 (0.0%)	1 例 (1.6%)
	類内膜	8 例 (10.8%)	3 例 (27.3%)	5 例 (7.9%)
	明細胞	8 例 (10.8%)	1 例 (9.1%)	7 例 (11.1%)
	未分化	2 例 (2.7%)	0 例 (0.0%)	2 例 (3.2%)
	混合	1 例 (1.4%)	0 例 (0.0%)	1 例 (1.6%)
	不明	2 例 (2.7%)	1 例 (9.1%)	1 例 (1.6%)
	その他	3 例 (4.1%)	0 例 (0.0%)	3 例 (4.8%)

● 治験薬が投与された期間及び用量

総投与コース数の中央値（範囲）は全体で 4.0 コース（1-10 コース）であった。累積投与量の中央値（範囲）は全体で 194.48mg/m<sup>2</sup>（0.3-509.2mg/m<sup>2</sup>）であった。投与期間の中央値（範囲）は 95.5 日（1-351 日）であった。Dose Intensity（/4weeks）の中央値（範囲）は投与期間を用いた場合、全体で 43.17mg/m<sup>2</sup>（31.5-50.0mg/m<sup>2</sup>）であった。Pt-S 群では 44.13mg/m<sup>2</sup>（40.6-49.4mg/m<sup>2</sup>）、Pt-R 群では 43.12mg/m<sup>2</sup>（31.5-50.0mg/m<sup>2</sup>）であった。

● 有効性

[主要評価項目] 奏効率

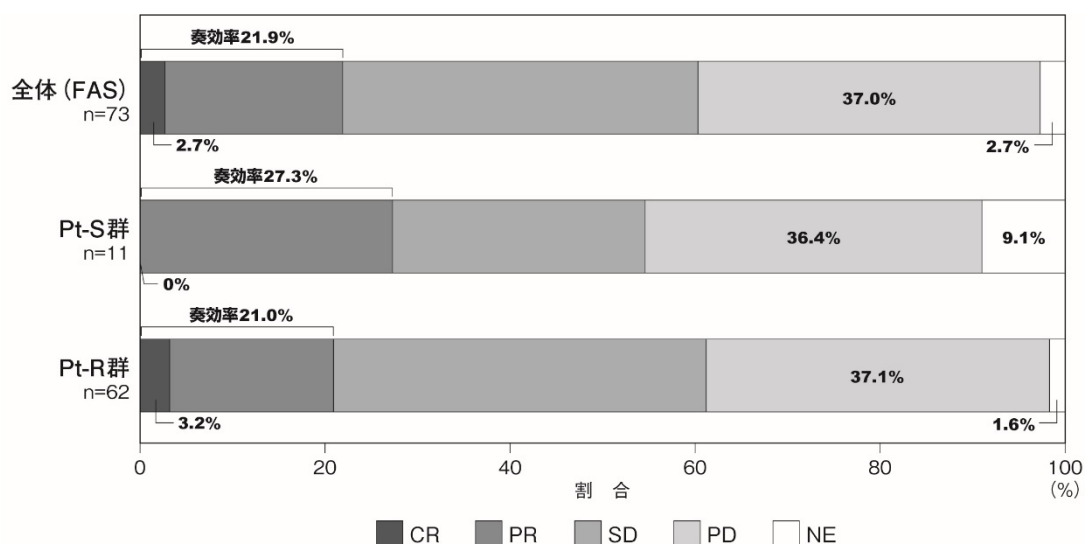
[サブグループ解析] 白金製剤感受性別奏効率

有効性解析対象例（FAS）73 例での最良総合効果は、CR2 例（2.7%）、PR14 例（19.2%）、SD28 例（38.4%）、PD27 例（37.0%）及び NE2 例（2.7%）であった。奏効率（CR+PR）は 21.9%（16/73 例）であった。白金製剤感受性（Pt-S）群の奏効率は 27.3%（3/11 例）、白金製剤抵抗性（Pt-R）群の奏効率は 21.0%（3/11 例）であった。

再発卵巣癌患者における有効性（国内臨床第Ⅱ相試験）

	全体（FAS*） n=73	Pt-S n=11	Pt-R n=62
奏効例（%） 〔奏効率の 95%信頼区間〕	16 例（21.9%） 〔13.1~33.1〕	3 例（27.3%） 〔6.0~61.0〕	13 例（21.0%） 〔11.7~33.2〕
CR	2 例（2.7%）	0 例（0.0%）	2 例（3.2%）
PR	14 例（19.2%）	3 例（27.3%）	11 例（17.7%）
SD	28 例（38.4%）	3 例（27.3%）	25 例（40.3%）
PD	27 例（37.0%）	4 例（36.4%）	23 例（37.1%）
NE	2 例（2.7%）	1 例（9.1%）	1 例（1.6%）

\*最大解析対象集団（FAS）は 73 例。（Pt-R 群に事後不適格症例 1 例〔本剤を 4th line で使用〕があったため）





## ●安全性

安全性解析対象 74 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 74 例（100%）に認められた。主な副作用は、白血球数減少 69 例（93.2%）、好中球数減少 69 例（93.2%）、リンパ球数減少 66 例（89.2%）、ヘモグロビン減少 63 例（85.1%）、手足症候群 58 例（78.4%）、口内炎 57 例（77.0%）、赤血球数減少 56 例（75.7%）、血小板数減少 45 例（60.8%）、悪心 45 例（60.8%）、血中 LDH 増加 38 例（51.4%）、食欲不振 37 例（50.0%）、発疹 37 例（50.0%）、血中アルブミン減少 36 例（48.6%）、疲労 34 例（45.9%）、体重減少 24 例（32.4%）であった。主な重篤な副作用は、悪心 2 例（2.7%）、手足症候群 2 例（2.7%）、小腸閉塞 2 例（2.7%）、口内炎 2 例（2.7%）であった。死亡に至った副作用は認められなかった。投与中止に至った主な副作用は、ヘモグロビン減少 6 例（8.1%）、白血球数減少 4 例（5.4%）、手足症候群 3 例（4.1%）、好中球数減少 3 例（4.1%）であった。（承認時）

9) Katsumata N, et al. Jpn J Clin Oncol, 38 (11) : 777-785, 2008

注) 本邦で承認されている「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

<RECIST ガイドラインに準じた抗腫瘍効果評価>

【対象病変の分類】

1) 測定可能病変 (measurable lesion)

胸部 X 線写真	最大径 (長径) $\geq 20\text{mm}$ かつ周囲が肺野で囲まれている (縦隔や胸壁に接していない)
CT、MRI	最大径 (長径) $\geq$ スライス厚 $\times 2$ 倍。ただし、最大径 (長径) $10\text{mm}$ 以上の病変を有すること
直接計測	最大径 (長径) $\geq 20\text{mm}$ (皮膚転移等)

2) 測定不能病変 (non-measurable lesion)

上記以外のすべての病変。ただし、骨病変、髄膜病変、腹水、胸水・心膜液、皮膚リンパ管症又は肺リンパ管症、画像診断により確認できない腹部腫瘍、嚢胞性病変、超音波にて観察された病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とする。

【評価】

[標的病変の評価]

すべての測定可能病変のうち、長径の大きい順に 1 臓器につき最大 5 か所、合計として 10 病変までを標的病変とする。すべての標的病変の最長径を測定し、その合計をベースライン長径和とし、以後、腫瘍縮小効果の検討に用いる。

完全奏効 (CR)	すべての標的病変が消失した場合
部分奏効 (PR)	ベースライン長径和と比較して、標的病変の長径和が 30%以上減少した場合
進行 (PD)	投与開始以降に記録された最小の長径和と比較して、標的病変の長径和が 20%以上増加した場合。ただし、長径和の絶対値が $10\text{mm}$ 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD とはしない。
安定 (SD)	PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合
評価不能 (NE)	なんらかの理由で検査が行えない場合、又は CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

[非標的病変の評価]

標的病変以外のすべての測定可能病変及び測定不能病変 (腫瘍マーカーも含む)。計測の必要はないが、それぞれの病変の有無は後日の最良総合効果判定に必要となる。

完全奏効 (CR)	すべての非標的病変の消失、かつ腫瘍マーカーがすべて施設基準値上限以下となった場合
不完全奏効/安定 (IR/SD)	1 つ以上の非標的病変が残存するか腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を超える場合
進行 (PD)	非標的病変の明らかな増大 (再発を含む)
評価不能 (NE)	なんらかの理由で検査が行えない場合、又は CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

【総合効果 (Overall Response)】

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	PD	いずれでもよい	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

【最良総合効果 (Best Overall Response) の評価】

完全奏効 (CR)	4 週以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果「CR」が得られた場合
部分奏効 (PR)	4 週以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果 (CR 又は PR) が得られた場合
安定 (SD)	総合効果判定において CR、PR も得られなかったが、投与開始後 8 週間以上の間隔で総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合
進行 (PD)	最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せず、総合効果が PD となった場合
評価不能 (NE)	総合効果がすべて NE であった場合

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

### 2) 比較試験

[海外臨床第Ⅲ相試験] (30-49 試験、承認時評価資料)<sup>14)</sup>

対象：白金製剤を基本とした一次化学療法の治療歴を有する上皮性卵巣癌患者 474 例

方法：本剤 50mg/m<sup>2</sup> を 4 週ごとに静脈内投与 (239 例)、ノギテカン塩酸塩 1.5mg/m<sup>2</sup> を 1~5 日 (5 日間連続) で 3 週ごとに静脈内投与 (235 例)。疾患が進行しない限り、最長 1 年間投与を継続。

評価：主要評価項目：全生存期間 (Overall Survival) \*<sup>1</sup>

副次評価項目：無増悪生存期間 (Progression Free Survival) \*<sup>2</sup>、無増悪期間 (Time to Progression) \*<sup>3</sup>、奏効率\*<sup>4</sup>、奏効までの期間\*<sup>5</sup>、奏効期間\*<sup>6</sup>

\*<sup>1</sup>：試験薬投与開始時点からあらゆる原因による死亡までの期間

\*<sup>2</sup>：試験薬投与開始時点から試験期間中又は長期経過観察期間中に疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間

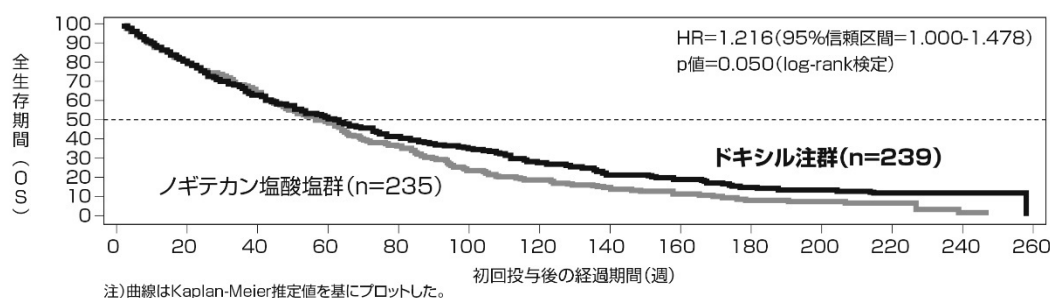
\*<sup>3</sup>：試験薬投与開始時点から試験薬投与期間中にみられた疾患進行、又はあらゆる原因による死亡までの期間

\*<sup>4</sup>：少なくとも 1 回の持続的奏効が得られた被験者の評価対象全被験者に対する割合。持続的奏効とは、4 週間以上の間隔を空けて実施された 2 回の測定のいずれにおいても奏効 (完全奏効；CR 又は部分奏効；PR) が確認された場合とした。

\*<sup>5</sup>：試験薬投与開始時点から持続的奏効が最初に観察された時点 (その後の確認測定により奏効が裏付けられた最初の測定時点) までの期間

\*<sup>6</sup>：持続的奏効が最初に観察された時点から疾患進行又はあらゆる原因による死亡までの期間

結果：全生存期間の中央値は本剤群 (239 例) 62.7 週、ノギテカン塩酸塩群 (235 例) 59.7 週、ハザード比 (HR) は 1.216 (95%信頼区間：1.000-1.478) であり、本剤群において全生存期間の延長傾向が示唆された。このうち、白金製剤を含む一次化学療法中に疾患進行がみられた患者、安定 (SD) であった患者、又は治療終了後 6 ヶ月以内に疾患が再発した患者のサブグループでは全生存期間の中央値は本剤群 (130 例) 38.3 週、ノギテカン塩酸塩群 (125 例) 42.1 週、HR は 1.069 (95%信頼区間：0.823-1.387) であった。また、本剤群は、完全奏効 (CR) が 3.8% (9/239 例)、部分奏効 (PR) が 15.9% (38/239 例) で、奏効率は 19.7% (47/239 例) であった。



因果関係を否定できない有害事象は、本剤群で 222 例 (92.9%)、ノギテカン塩酸塩群で 232 例 (98.7%) であった。因果関係を否定できない有害事象のうち、本剤群で発現頻度の高い事象は、手足症候群 (50.6%)、口内炎 (40.6%)、悪心 (36.8%)、白血球減少症 (36.4%)、貧血 (36.0%)、好中球減少症 (35.1%) 及び無力症 (32.6%) であった。ノギテカン塩酸塩群で発現頻度の高い事象は、好中球減少症 (81.3%)、貧血 (71.9%)、血小板減少症 (64.7%)、白血球減少症 (63.4%)、悪心 (54.9%)、脱毛症 (52.3%)、無力症 (44.3%) 及び嘔吐 (34.9%) であった。

重篤な有害事象は、本剤群では 98 例 (41.0%) に、ノギテカン塩酸塩群では 117 例 (49.8%) に認められ、このうち本剤群 21 例、ノギテカン塩酸塩群 74 例でそれぞれ治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤群において、5%以上の発現率であった重篤な有害事象は、腸管閉塞 24 例 (10.0%)、腹痛 15 例 (6.3%) 及び嘔吐 13 例 (5.4%) であった。ノギテカン塩酸塩群において 5%以上の発現率であった重篤な有害事象は、好中球減少症 28 例 (11.9%)、発熱 24 例 (10.2%)、腸管閉塞 20 例 (8.5%)、血小板減少症 18 例 (7.7%)、貧血 17 例 (7.2%)、嘔吐 17 例 (7.2%)、腹痛 15 例 (6.4%)、白血球減少症 13 例 (5.5%)、敗血症及び悪心各 12 例 (5.1%) であった。

有害事象のために本剤の投与が中止された症例は本剤群で 43 例 (18.0%) 及びノギテカン塩酸塩群で 37 例 (15.7%) であった。治験薬の中止に至った主な有害事象は、本剤群で手足症候群 10 例 (4.2%)、無力症及び腹痛各 4 例 (1.7%)、心血管障害、好中球減少症、発疹、口内炎、悪心、心停止及び腸閉塞各 3 例 (1.3%)、アレルギー反応、貧血、白血球減少症、小水疱水疱性皮疹、食欲不振及び嘔吐各 2 例 (0.8%) 等であり、ノギテカン塩酸塩群では嘔吐及び敗血症各 4 例 (1.7%)、腹痛、好中球減少症、心停止、貧血、白血球減少症及び心不全各 3 例 (1.3%)、無力症、腸閉塞、脱水、発熱、肺炎及び肺塞栓症各 2 例 (0.9%) 等であった。

本剤群と因果関係が「関連あり」とされた死亡例はみられなかった。ノギテカン塩酸塩群では「関連あり」とされた死亡例は 3 例で敗血症等であった。

14) Gordon AN, et al. Gynecol Oncol, 95 (1) : 1-8, 2004

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

<がん化学療法後に増悪した卵巣癌に対する特定使用成績調査>

調査目的	がん化学療法後に増悪した卵巣癌患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性等を調査することを目的とした。
調査予定症例数	目標症例数は 500 例
調査対象症例	がん化学療法後に増悪した卵巣癌患者
観察期間	観察期間は最大 10 コース又は 1 年間と設定した。
調査実施期間	平成 21 年 4 月から平成 24 年 6 月

## 副作用

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 ①卵巣癌」の項参照。

### 重篤な副作用

重篤な副作用は 533 例（24.6%）に認められた。発現率が 0.5%以上の事象は以下である。

副作用の種類	副作用発現例数 (%)		間質性肺疾患	25	(1.2)
	100	(4.6)			
手掌・足底発赤知覚不全症候群	94	(4.3)	発熱性好中球減少症	24	(1.1)
口内炎	82	(3.8)	疾患進行	24	(1.1)
白血球数減少	49	(2.3)	発熱	20	(0.9)
好中球数減少	40	(1.8)	骨髄機能不全	18	(0.8)
貧血	33	(1.5)	悪心	16	(0.7)
血小板数減少	32	(1.5)	嘔吐	14	(0.6)
好中球減少症			血小板減少症	13	(0.6)

本調査の重点調査項目は、「手足症候群等の皮膚障害の発現状況」、「心毒性の発現状況」、「注入に伴う反応（infusion reaction の発現状況）」、及び「アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量」とした。

手足症候群等の皮膚障害、心毒性及び注入に伴う反応（infusion reaction）の副作用発現状況は次の通りであり、本調査における発現率は国内第Ⅱ相試験と比べて顕著に高い傾向は認められず、追加の安全対策を講じる必要性は認められなかった。

### 重点調査項目に係る副作用発現状況

重点調査項目	例数 (%)			
	本調査 2,171 例		JPN-02 試験 74 例	
	全体	重篤*1	全体	重篤*2
皮膚障害*3	876(40.4)	108(5.0)	63(85.1)	2(2.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群又は手足症候群	717(33.0)	100(4.6)	58(78.4)	2(2.7)
心毒性*4	37(1.7)	13(0.6)	15(20.3)	0
注入に伴う反応（infusion reaction）*5	110(5.1)	18(0.8)	14(18.9)	0

\*1：担当医より「1. 死亡」、「2. 死亡につながるおそれ」、「3. 障害」、「4. 治療のための入院（延長）」、「5. 1～4 に準じて重篤」、「6. 先天異常」と報告された事象、及び承認取得者において上記に準ずると判断した事象

\*2：CTCAE ver3.0 におけるグレード3以上の副作用

\*3：MedDRA 器官別大分類の「皮膚及び皮下組織障害」

\*4：本調査では、MedDRA 器官別大分類の「心臓障害」、並びに「臨床検査」のうち基本語が「心電図異常」、「拍出量の低下」、「駆出率（LVEF 値）減少」及び「脳性ナトリウム利尿ペプチド増加」、国内第Ⅱ相試験では MedDRA 器官別大分類の「心臓障害」及び「臨床検査（心電図及び LVEF 値異常）」を集計。

\*5：本調査では、①報告医により注入に伴う反応（infusion reaction）と報告された事象、又は②本剤投与同日に発現したアレルギー反応、アナフィラキシー様反応、喘息、潮紅、蕁麻疹様皮疹、胸痛、発熱、高血圧、頻脈、そう痒症、発汗、息切れ、顔面浮腫、悪寒、背部痛、胸部及び咽喉の絞扼感若しくは低血圧、注入に伴う反応、注入部位発赤及び注入部位熱感、試験では、MedDRA 基本語の「注入に伴う反応」。

アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量別での心毒性の発現状況は以下のとおりである。

**本調査におけるアントラサイクリン系薬剤の累積総投与量別での心毒性発現状況**

アントラサイクリン系薬剤 累積総投与量*1	例数	心毒性発現例数*2 (%)	重篤例数*3	心毒性発現件数*4
50mg/m <sup>2</sup> 以下	273	16(5.9)	5	17
50mg/m <sup>2</sup> 超 150mg/m <sup>2</sup> 以下	731	7(1.0)	2	8
150mg/m <sup>2</sup> 超 300mg/m <sup>2</sup> 以下	679	7(1.0)	3	8
300mg/m <sup>2</sup> 超 450mg/m <sup>2</sup> 以下	239	3(1.3)	1	3
450mg/m <sup>2</sup> 超 500mg/m <sup>2</sup> 以下	77	0	0	0
500mg/m <sup>2</sup> 超	116	2(1.7)	2	4
不明	56	2(3.6)	0	2
総計	2,171	37(1.70)	13	42

\*1：本剤投与前のアントラサイクリン系薬剤の累積総投与量及び本剤の累積総投与量の合計

\*2：同一症例において複数回心毒性が発現した場合、本剤投与後に初めて発現した時点での累積総投与量として集計

\*3：重篤な心毒性が発現した際の累積総投与量として集計

\*4：各事象が発現した時点での累積総投与量として集計

アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量が 500mg/m<sup>2</sup> を超えて投与されたのは 116/2171 例 (5.3%) であり、アントラサイクリン系薬剤の累積総投与量と心毒性の発現率に明確な関連は認められなかった。

**本剤との因果関係が否定できない死亡**

本剤との因果関係が否定できない死亡は 47 例に認められた。

**有効性**

安全性解析対象例 2,171 例のうち、465 例（契約期間外の登録等であったものの有害事象の発現が認められたため安全性解析対象症例に含まれた 3 例、適応外使用された 45 例、及び有効性判定不能とされた 443 例（重複例あり））を除外した 1,706 例が有効性解析対象とされた。有効性について、RECIST ver.1.0 に基づく最終判定時点の奏効（Complete Response 及び Partial Response）率は 8.6%（146/1,706 例）であった。また、本調査及び国内臨床第Ⅱ相試験における最良総合効果に基づく奏効率はそれぞれ 15.2%（259/1,706 例）及び 21.9%（16/73 例）であった。

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

該当しない

《エイズ関連カポジ肉腫》

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

＜エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験成績<sup>10)</sup>＞

エイズ関連カポジ肉腫を対象に、本剤 20mg/m<sup>2</sup>を 2 週又は 3 週ごとに静脈内投与したオープン多施設共同試験において得られた有効性は以下のとおりであった。

エイズ関連カポジ肉腫患者における有効性

	未治療例 <sup>注1)</sup> (n=214)	既治療例 <sup>注2)</sup> (n=35)	合計 (n=249)
奏効割合	54.7%	42.9%	53.0%
臨床的完全奏効 (CCR)	3.3%	2.9%	3.2%
部分奏効 (PR)	51.4%	40.0%	49.8%
安定 (SD)	44.9%	57.1%	46.6%
進行 (PD)	0.5%	0%	0.4%
奏効までの期間 (中央値)	42 日	44 日	43 日
奏効持続期間 (中央値)	126 日	119 日	119 日

注 1) 未治療例：全身化学療法による前治療なし

注 2) 既治療例：全身化学療法による前治療あり

10) ドキシル注のエイズ関連カポジ肉腫患者に対する臨床試験 (社内資料)

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験 [第 I 相試験 (海外データ)]<sup>12)</sup>

目的：エイズ関連カポジ肉腫に DXL を投与した際の有害事象の検討

対象：エイズ関連カポジ肉腫患者 43 例

方法：エイズ関連カポジ肉腫患者 26 例を無作為に 2 群に分け、本剤 10 又は 20mg/m<sup>2</sup>を投与し、3 週間後もう一方の用量で投与した。そのうち、「1 回目 20mg/m<sup>2</sup>、2 回目 10mg/m<sup>2</sup>」群の 2 例は 2 回目の投与を行わなかった。また、腫瘍濃度測定のため追加で 17 例を組み入れ無作為に 2 群に分け、本剤 10 又は 20mg/m<sup>2</sup>を投与したが、そのうち 2 例は本剤投与後試験を中止した。

評価項目：有害事象

結果：43 例のうち 32 例 (74.4%) に計 121 件の有害事象が認められた。本剤との因果関係別では、67 件が多分関連なし、32 件が可能性小、21 件が可能性大と考えられた。最も発現頻度が高かった有害事象は無力症 13 例 (30.2%) で、その他に白血球減少症、下痢が各 7 例 (16.3%)、口腔モニリア (カンジダ) 症 6 例 (14.0%)、悪心、咳嗽、呼吸困難、発疹が各 5 例 (11.6%) であった。総合的にみてエイズ関連カポジ肉腫患者における本剤 10 又は 20mg/m<sup>2</sup> 単回投与の忍容性は良好であった。

中止例は 4 例 (「マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックスの培養結果が陽性」、「細菌感染及び消化管疾患のために入院」、「治験終了時に来院せず」及び「治験中止を希望」が各 1 例であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

12) 社内資料；(エイズ関連カポジ肉腫 海外臨床第 I 相試験)

注) 本邦で承認されている「エイズ関連カポジ肉腫」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20mg/m<sup>2</sup>を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 2～3 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

#### (4) 探索的試験

用量反応探索試験 [第Ⅱ/Ⅲ相試験 (海外データ)]<sup>13)</sup>

目的：エイズ関連カポジ肉腫患者に対する投与量の検討

対象：エイズ関連カポジ肉腫患者 247 例

方法：10、20、40mg/m<sup>2</sup>のいずれかの用量を 2 コース投与し、治療効果が認められない場合、2 倍の用量でさらに 2 コースの投与を追加した。各コースの投与は 2 週間毎であった。治療効果が認められた場合には、同じ用法・用量にて継続して治療を行い、有害事象に応じて用量調節を行った。

評価項目：投与量別の有害事象

結果：247 例のうち 61 例で試験を完了し、26 例が試験を継続していた。また 15 例が本剤の他の試験へ移行した。中止例は 145 例であり、うち 70 例が死亡により中止した。

247 例における 1 回投与量の中央値は 20mg/m<sup>2</sup> で、投与期間の中央値は 103 日であった。なお、多くの被験者で 1 回投与量は 10 又は 20mg/m<sup>2</sup>であった。3 例に 40mg/m<sup>2</sup>で初回投与を実施したが、いずれの被験者でも副作用のため 20mg/m<sup>2</sup>に減量した。

治療効果の評価対象被験者 238 例のうち、CR は 15 例 (6.3%)、PR は 177 例 (74.4%) に認められ、この 192 例において治療効果持続期間の平均値 (標準誤差) は、117.2 日 (7.13 日) であった。

有害事象情報が得られた 245 例のうち 239 例に計 1,906 件の有害事象が認められた。1,064 件について、本剤との因果関係が可能性小、可能性大又は関連ありと考えられた。最も発現頻度が高かった有害事象は白血球減少症 214 例 (87.3%) で、貧血が 80 例 (32.7%)、低色素性貧血が 44 例 (18.0%)、血小板減少症 37 例 (15.1%) に認められた。

本試験ではエイズ関連カポジ肉腫患者において、本剤 10 及び 20mg/m<sup>2</sup>を 2 週間ごとに投与した際の安全性及び有効性が示された。

本剤との因果関係が否定されなかった中止例は 7 例であった。

重度の白血球減少症 3 例、本剤に対する急性反応 2 例、1 例で白血球減少症、リンパ球減少症、そう痒性発疹、軽度の口内炎、便秘、発熱、腹部感染及びカンジダ症、1 例で本剤投与に対する急性反応及び白血球減少症であった。

死亡と因果関係が否定されなかったのは 12 例であった。

13) 社内資料；(エイズ関連カポジ肉腫 海外臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験)

注) 本邦で承認されている「エイズ関連カポジ肉腫」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20mg/m<sup>2</sup>を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 2～3 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。



## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

### 2) 比較試験

比較試験 [第Ⅲ相試験 (海外データ)]

#### ①第Ⅲ相無作為化比較試験 (30-10 試験、ABV との比較) <sup>15)</sup>

目的: 本剤と ABV 療法 (アドリアマイシン・ブレオマイシン・ビンクリスチン併用療法) の有効性の比較検討

対象: 重度のエイズ関連カポジ肉腫患者 258 例

方法: 本剤 (133 例) と ABV 療法 (アドリアマイシン・ブレオマイシン・ビンクリスチン併用療法: 125 例) の有効性を比較した。

本剤は 20mg/m<sup>2</sup>、ABV 療法はアドリアマイシン 20mg/m<sup>2</sup>、ブレオマイシン 10mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン 1.0mg を 2 週間毎に 6 コース投与した。

評価項目: 奏効率、有害事象

結果: 奏効率: 本剤投与群の奏効率は 45.9% (61 例/133 例) [95%CI; 37-54%]、ABV 療法群では 24.8% (31 例/125 例) [95%CI; 17-32%] であった (p<0.001, Fisher's exact test)。

また 6 コースの治療を完了した被験者は、本剤投与群で 68% (90 例/133 例)、ABV 療法群では 34% (43 例/125 例) であった。

有害事象: 本剤における有害事象発現率は 92% で、ABV 療法では 94% であり、Grade 3 以上の有害事象は以下のとおりである。

有害事象による投与中止例は 14 例 (10.5%) であった。また本剤は死因に関連すると考えられた死亡例は 1 例 (0.8%) であった。

#### Grade3 以上の有害事象

	本剤 (n=133)		ABV 療法 (n=125)	
	No.	%	No.	%
白血球減少症	48	36	52	42
悪心・嘔吐	20	15	42	34
脱毛症	1	1	24	19
末梢神経障害	8	6	17	14
粘膜炎/口内炎	6	5	2	2
貧血	13	9.8	14	11.2
血小板減少	4	3	7	5.6

NOTE. Number of patients who experienced an adverse event at any time during study treatment; adverse events  $\geq$  grade 3 judged by investigators to be directly related to study treatment.

15) Northfelt DW, et al. J Clin Oncol, 16 : 2445-2451, 1998

②第Ⅲ相無作為化比較試験（30-11 試験、BV との比較）<sup>16)</sup>

目的：本剤と BV 療法（ブレオマイシン・ビンクリスチン併用療法）の有効性の比較検討

対象：中等度から重度のエイズ関連カポジ肉腫患者 241 例

方法：本剤（121 例）と BV 療法（ブレオマイシン・ビンクリスチン併用療法：120 例）の有効性を比較した。本剤は 20mg/m<sup>2</sup>、BV 療法はブレオマイシン 15mg/m<sup>2</sup> 及びビンクリスチン 1.4mg/m<sup>2</sup>（最大 2.0mg）を 3 週間毎に 6 コース投与した。

評価項目：奏効率、有害事象

結果：奏 効 率：本剤投与群の奏効率は、58.7%（71 例/121 例）、BV 療法群で 23.3%（28 例/120 例）であった（ $p<0.001$ , Fisher's exact test）。また 6 コースの治療を完了した被験者は、本剤投与群で 55.4%（67 例/121 例）、BV 療法群で 30.8%（37 例/120 例）であった（ $p<0.001$ , Fisher's exact test）。

有害事象：本剤における有害事象は 96.7%（117 例/121 例）、BV 療法群では 95.8%（115 例/120 例）であった。20%以上で認められた有害事象は、本剤投与群で白血球減少症 87 例（71.9%）、下痢 29 例（24.0%）、口腔モニリア（カンジダ）症 35 例（28.9%）であり、BV 投与群で白血球減少症 61 例（50.8%）、発熱 30 例（25.0%）、悪心・嘔吐 30 例（25.0%）であった。有害事象による投与中止例は 13 例（10.7%）であった。また本剤が死因に関連すると考えられた死亡例は無かった。

16) Stewart S, et al. J Clin Oncol, 16 : 683-691,1998

[外国臨床第Ⅲ相試験（30-10 試験、30-11 試験、承認時評価資料）]

（海外データ、ランダム化、並行群間比較、多施設共同試験）<sup>10), 15), 16)</sup>

目的：前治療有無別の有効性の検討

30-10 試験：本剤（133 例）と ABV 療法（アドリアマイシン・ブレオマイシン・ビンクリスチン併用療法 125 例）の有効性を比較して評価した。

30-11 試験：本剤（121 例）と BV 療法（ブレオマイシン・ビンクリスチン併用療法 120 例）の有効性を比較して評価した。

対象：エイズ関連カポジ肉腫患者 254 例中、有効性が評価可能であった 249 例

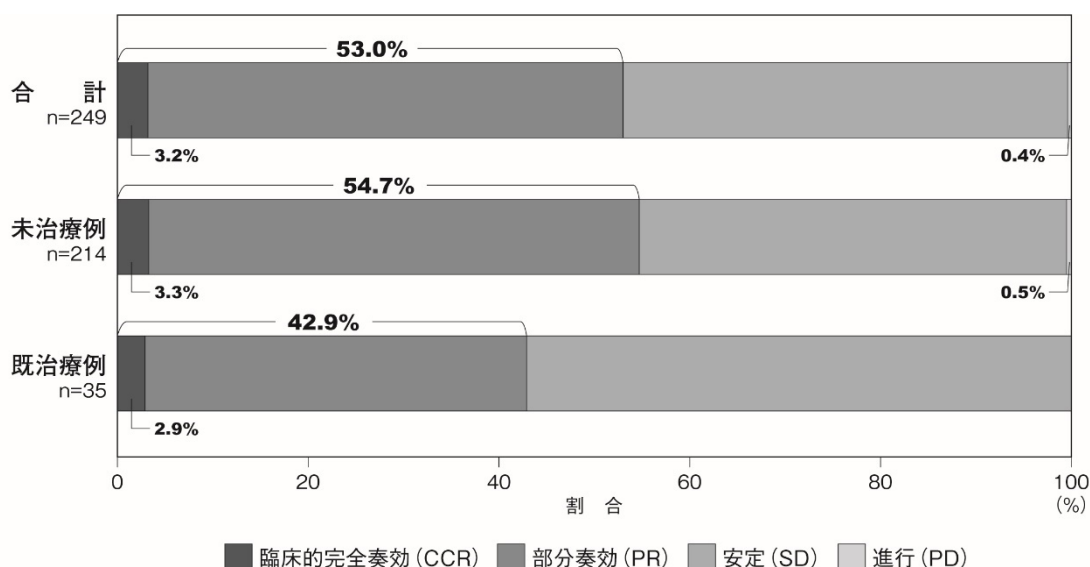
方法：本剤 20mg/m<sup>2</sup>を 2～3 週毎の静脈内投与を 1 コースとし、6 コース投与した。

評価項目：前治療の有無別の奏効率、奏効持続期間

判定基準：AIDS Clinical Trials Group (ACTG) の基準（p.29 参照）により、主治医が判定。代表的な病変を 5 つまで特定し、それら指標病変の推移より有効性を評価した。

結果：奏効率（CCR+PR）は 53.0%（132/249 例）で、奏効までの期間の中央値は 43 日、奏効持続期間の中央値は 119 日であった。全身化学療法による前治療を行っていない患者（未治療例）における本剤の奏効率は 54.7%（117/214 例）、前治療を行った患者（既治療例）では 42.9%（15/35 例）であった。

【前治療の有無別の奏効率】



- 10) ドキシル注のエイズ関連カポジ肉腫患者に対する臨床試験（社内資料）
- 15) Northfelt DW, et al. J Clin Oncol, 16 : 2445-2451, 1998
- 16) Stewart S, et al. J Clin Oncol, 16 : 683-691, 1998

<AIDS Clinical Trials Group による基準><sup>45)</sup>

**臨床的完全奏効 (CCR)**：腫瘍関連浮腫を含む検出可能な残存病変の消失が 4 週間以上持続。ただし、色素沈着した斑状皮膚病変が持続し、生検が行われていない、又は、内臓疾患があり、禁忌のため内視鏡あるいは放射線検査で病変の消失が確認されていない。

**部分奏効 (PR)**：新しい病変又はそれに関連した内臓部位がないか、腫瘍関連浮腫・滲出の発現あるいは増加がない。前既存病変数の 50%以上の減少、隆起していた病変の少なくとも 50%が完全平坦化、指標病変の最大直径の 50%減少、又は、残存した腫瘍関連浮腫・滲出を除き CCR の基準に合致する場合のいずれか。それらの状態が 4 週間以上持続。

**安定 (SD)**：CR、PR、PD の基準に合致しない場合。

**進行 (PD)**：新しく病変に関連した内臓部位の発現、内臓疾患の進行、患者の生活を妨げる腫瘍関連浮腫の発現あるいは増加が 1 週間以上持続、病変数が 25%増加、平坦化していた病変の 25%以上が隆起、指標病変の最大直径が 25%増加のいずれか。初期効果が認められたが、その後、最良治療効果を比較して PD の基準に合致する場合。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

<エイズ関連カポジ肉腫使用成績調査>

調査目的	エイズ関連カポジ肉腫の患者を対象とし、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集すること。																																								
重点調査項目	注入に伴う反応（Infusion reaction）の発現状況、アントラサイクリン系薬剤の既総投与量*（薬剤名、累積総投与量、投与期間）																																								
実施期間	平成 19 年 2 月～平成 28 年 6 月																																								
目標症例数	本剤を使用された全症例																																								
観察期間	本剤の投与を開始した日より本剤による治療を終了又は中止するまでとした。 なお、観察期間の最終コースは、本剤の投与終了後 3 週間の休薬期間を含むものとした。本剤による治療が継続されている場合、最長で平成 28 年 1 月末までを観察期間とした。																																								
収集症例数	93 例																																								
結果	<p>安全性解析対象 91 例のうち、43 例に 97 件の副作用がみられ、本調査で認められた主な副作用（基本語別で 4 件以上）は下記のとおりであった。副作用発現割合は 47.3%（43/91 例）であり、承認時までの外国臨床試験における副作用発現割合 84.7%（602/711 例）に比べて高くなかった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">使用成績調査（研究班除く）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全性解析対象症例数</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">91</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現症例数</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">43</td> </tr> <tr> <td>副作用等の発現割合（%）</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">47.3</td> </tr> <tr> <td>副作用等の種類</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））</td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td style="text-align: center;">19</td> <td style="text-align: center;">(20.9)</td> </tr> <tr> <td>  貧血</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">( 6.6)</td> </tr> <tr> <td>  白血球減少症</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">( 4.4)</td> </tr> <tr> <td>  汎血球減少症</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">( 4.4)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">(26.4)</td> </tr> <tr> <td>  白血球数減少</td> <td style="text-align: center;">16</td> <td style="text-align: center;">(17.6)</td> </tr> <tr> <td>  好中球数減少</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">( 8.8)</td> </tr> <tr> <td>  血小板数減少</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">( 5.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">MedDRA/J version 19.1</p>			使用成績調査（研究班除く）		安全性解析対象症例数	91		副作用等の発現症例数	43		副作用等の発現割合（%）	47.3		副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））		血液およびリンパ系障害	19	(20.9)	貧血	6	( 6.6)	白血球減少症	4	( 4.4)	汎血球減少症	4	( 4.4)	臨床検査	24	(26.4)	白血球数減少	16	(17.6)	好中球数減少	8	( 8.8)	血小板数減少	5	( 5.5)
	使用成績調査（研究班除く）																																								
安全性解析対象症例数	91																																								
副作用等の発現症例数	43																																								
副作用等の発現割合（%）	47.3																																								
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合（%））																																								
血液およびリンパ系障害	19	(20.9)																																							
貧血	6	( 6.6)																																							
白血球減少症	4	( 4.4)																																							
汎血球減少症	4	( 4.4)																																							
臨床検査	24	(26.4)																																							
白血球数減少	16	(17.6)																																							
好中球数減少	8	( 8.8)																																							
血小板数減少	5	( 5.5)																																							
備考	*観察期間中に心毒性の発現がみられた場合に調査した。 国内医療機関への本剤供給量不足のために、本剤の無償提供を行った厚生労働省エイズ治療薬研究班（以下、エイズ治療薬研究班）で収集した症例については、実施手順等に適切でない箇所があったため、当該集計に含めていない。																																								

重点調査項目「注入に伴う反応\*1 (Infusion reaction) の発現状況」は下記のとおりであり、8件のうち7件の発現時における本剤投与速度は承認用法である1mg/分であった。「アントラサイクリン系薬剤の既総投与量」及び心毒性について、本剤投与開始前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴ありは4例であり、その既総投与量は $193.0 \pm 100.4 \text{mg/m}^2$  (平均値±標準偏差、以下同様)であった。また、安全性解析対象91例の本剤の累積投与量は $111.1 \pm 76.54 \text{mg/m}^2$ であった。

\*1 報告医師により注入による反応と報告されたもの、及び、本剤投与同日に発現した事象のうち、申請者が注入に伴う反応と判断した「悪心、顔面浮腫、血圧低下、呼吸障害、発疹、眼瞼浮腫及び注入による反応」の各事象。

#### 注入に伴う反応 (Infusion reaction) の発現状況

症例番号	副作用名 (基本語)	重篤性	初回投与から発現までの日数	発現時本剤投与速度	転帰
1	悪心	非重篤	1	1mg/分	未回復
2	発疹	非重篤	1	1mg/分	回復
	眼瞼浮腫	非重篤	1	1mg/分	回復
3	悪心	非重篤	2	1mg/分	軽快
4	呼吸障害	重篤	2	1mg/分	死亡
5	眼瞼浮腫	非重篤	1	0.3mg/分	回復
6	注入に伴う反応	重篤	1	1mg/分	回復
	嘔吐	重篤	1	1mg/分	回復

MedDRA/J version 19.1

心毒性\*2が発現した症例は2例であり、発現状況は下記のとおりであったが、いずれも本剤投与開始前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴のない症例であった。

\*2 器官別大分類が「心臓障害」及び「臨床検査」のうち基本語が心電図異常、心拍出量低下、駆出率減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加として報告された事象。

#### 心毒性が発現した症例の概要

	心毒性の発現事象 (重篤性、転帰)	心毒性の発現時期	心毒性発現までの本剤累積投与量
1	徐脈 (非重篤、回復)	9コース投与時 (本剤初回投与から942日目)	180 mg/m <sup>2</sup>
2	心不全 (重篤、未回復)	1コース投与時 (本剤初回投与から19日目)	20 mg/m <sup>2</sup>

### エイズ治療薬研究班における本剤投与症例

国内における本剤の供給量不足時に、エイズ治療薬研究班を通じて本剤が提供された医療機関で本剤が投与された症例について、情報を収集した。

安全性解析対象 29 例のうち、4 例に 5 件の副作用がみられ（下記）、副作用発現割合は 13.8%（4/29 例）であった。重点調査項目「注入に伴う反応（Infusion reaction）の発現状況」について、2 例に注入に伴う反応が認められたが、いずれも注入速度は不明であった。「アントラサイクリン系薬剤の既総投与量」及び心毒性について、本剤投与開始前にアントラサイクリン系薬剤の投与歴がある症例はなく、心毒性が発現した症例も認められなかった。

エイズ治療薬研究班における症例で認められた副作用

安全性解析対象症例数	29
副作用等の発現症例数	4
副作用等の発現割合 (%)	13.8
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
皮膚および皮下組織障害	1 (3.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (3.4)
臨床検査	1 (3.4)
好中球数減少	1 (3.4)
白血球数減少	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.9)
注入に伴う反応	2 (6.9)

MedDRA/J version 19.1

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

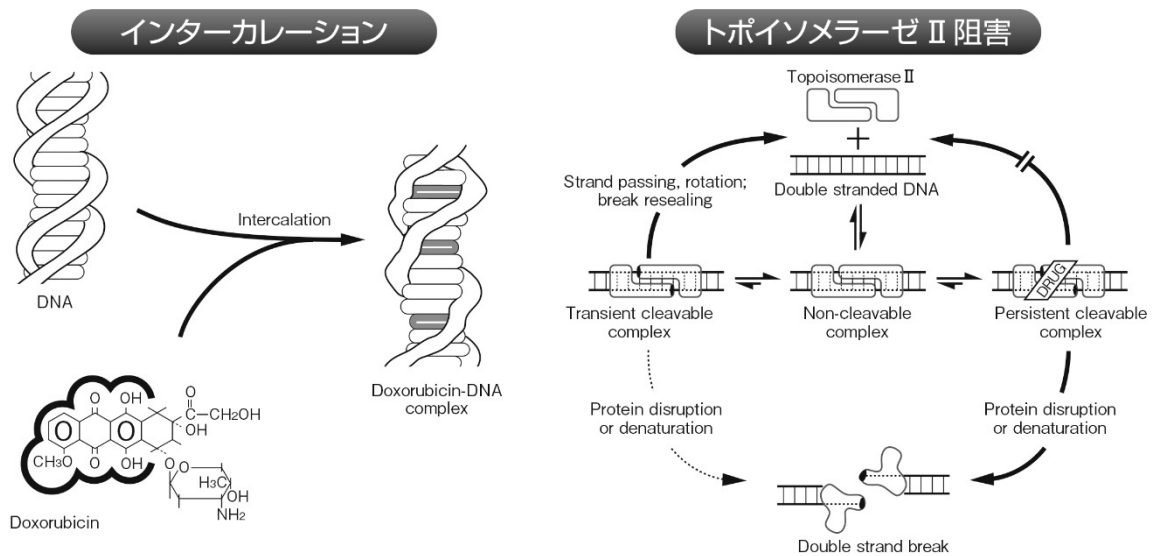
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アクリルピシジン塩酸塩、アムルピシジン塩酸塩、イダルピシジン塩酸塩、エピルピシジン塩酸塩、ダウノルピシジン塩酸塩、ピラルピシジン塩酸塩等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍抗生物質

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

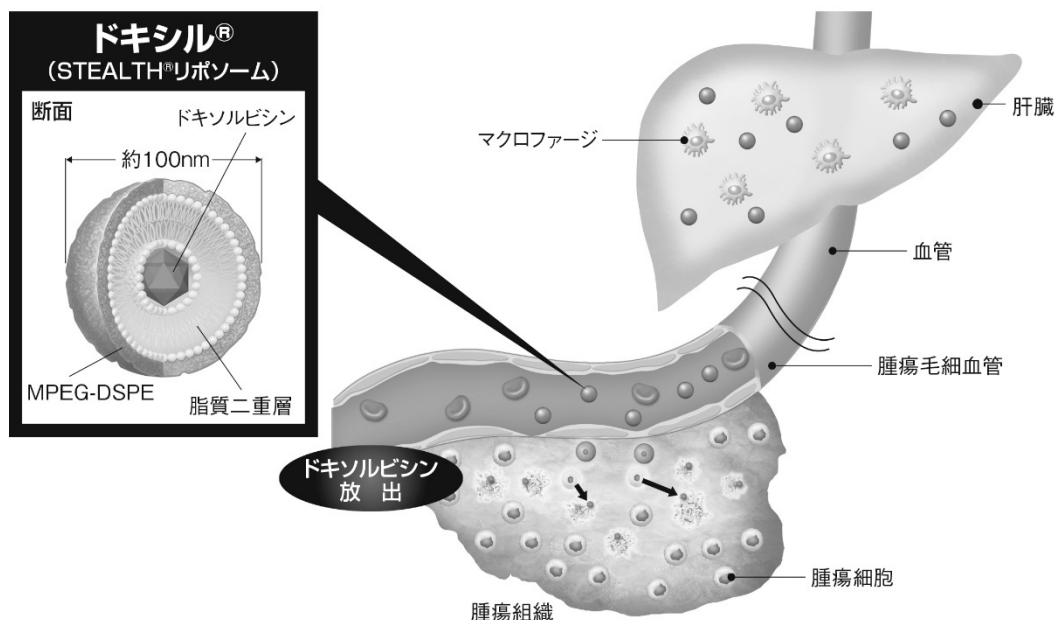
本剤の有効成分であるドキソルビシンは DNA の塩基対間にインターカレーション（挿入）し、DNA と安定な結合をつくる。これにより 2 重らせん構造に変化を生じさせ DNA と DNA ポリメラーゼ及び DNA 依存性 RNA ポリメラーゼとの結合を阻害することにより、DNA あるいは RNA の合成を阻害する。また、ドキソルビシジンがインターカレートした DNA にトポイソメラーゼ II が結合して DNA-トポイソメラーゼ II 複合体を安定させ、開裂した DNA の再結合を阻害する<sup>17)~19)</sup>。この結果、ドキソルビシジン塩酸塩は腫瘍細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍効果を示す。



本剤は、MPEG-DSPE で修飾された脂質二重層にドキソルビシジン塩酸塩を封入した STEALTH® リポソーム製剤である。ドキソルビシンの腫瘍組織内滞留時間を延長させ、腫瘍組織内濃度を高めることで有効性を改善し、さらに血漿中の遊離ドキソルビシジン濃度を抑えることによって、骨髄抑制や脱毛、心毒性等の主要な有害反応を軽減するよう設計されている。

通常のリポソーム製剤に比べて STEALTH® リポソームは、MPEG-DSPE により形成された水和相により、全身に分布する遊離又は組織固定性のマクロファージなどの細網内皮系（Reticulo-Endothelial System : RES）に捕捉されにくく<sup>2)</sup>、血中循環時間が長くなる<sup>3), 4)</sup>。また、固形腫瘍では組織の異常な増殖の結果、血管新生が生じ、この新生血管の内皮細胞の間に比較的大きな間隙があり、血管透過性の亢進が認められる。本剤のリポソームは透過性が亢進した腫瘍内の毛細血管系を通じ、腫瘍組織の間質腔に侵入しやすくなる。腫瘍組織では漏出した物質を回収し、循環させる機能をもつリンパ系が未発達のためリポソームは腫瘍組織から排出されず、腫瘍部位

に集積し投与後長時間腫瘍部位に滞留し組織内の濃度が高まる<sup>5), 6)</sup>。その後、これらの腫瘍組織に移行した本剤はホスホリパーゼにより徐々に分解されてリポソームが崩壊し、周囲の腫瘍細胞にドキソルビシンを放出し抗腫瘍効果を発揮するものと考えられる。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### ① ヒト卵巣癌細胞株 HEY 移植マウスにおける抗腫瘍作用 (マウス)<sup>20)</sup>

ヒト卵巣癌細胞株 HEY を異種移植したマウスを用いて、本剤及びドキソルビシン塩酸塩の抗腫瘍効果を検討したところ、本剤の 6.0mg/kg 及び 9.0mg/kg は対照群 (生理食塩水) と比較し、腫瘍増殖抑制効果を示した。本剤 9.0mg/kg はドキソルビシン塩酸塩 9.0mg/kg に対し、有意な腫瘍増殖抑制効果を示した (42 日目、 $p < 0.001$ 、Student's t-test)。

### ② ドキソルビシン耐性ヒト卵巣癌細胞株 A2780/AD 移植マウスにおける抗腫瘍作用 (マウス)<sup>21)</sup>

ヒト卵巣癌細胞株 A2780/AD を皮下移植したマウスを用いて、本剤及びドキソルビシン塩酸塩の抗腫瘍作用を検討したところ、本剤は対照群 (生理食塩水) 及びドキソルビシン塩酸塩と比較し、腫瘍の増殖を遅延させた。10 日目におけるドキソルビシン塩酸塩及び本剤投与群の腫瘍体積は、対照群との間に有意な差 ( $p < 0.001$ 、Tukey's multiple comparison post-test) が認められ、また本剤及びドキソルビシン塩酸塩投与群との間にも有意な差 ( $p < 0.001$ 、Tukey's multiple comparison post-test) が認められた。

### ③ カポジ肉腫細胞に対する抗腫瘍作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

エイズ関連カポジ肉腫患者 8 例から分離した初代培養カポジ肉腫細胞及び線維芽細胞、ならびに正常ヒト線維芽細胞、正常ヒト骨髄性単球細胞、正常ヒト平滑筋細胞及び正常ヒト臍静脈内皮細胞に、本剤を 10、100、1,000ng/mL の濃度で加え、18 時間培養したところ、本剤はエイズ関連カポジ肉腫患者から分離した初代培養カポジ肉腫細胞に対して増殖抑制作用を示した。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

投与終了直後

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

①各種固形癌患者（卵巣癌 6 例、乳癌\*1 例、非小細胞肺癌\*6 例、食道癌\*1 例、胸腺癌\*1 例）<sup>11)</sup> 各種固形癌患者\*15 例に、本剤 30mg/m<sup>2</sup> (n=6)、40mg/m<sup>2</sup> (n=3) 及び 50mg/m<sup>2</sup> (n=6) を 4 週間隔、約 1mg/分の投与速度で静脈内投与したときの 1 コース目における血漿中ドキソルビシン濃度推移を検討した。最高血漿中ドキソルビシン濃度はそれぞれ 19.3、25.6 及び 34.1 μg/mL であり、約 86～95 時間の t<sub>1/2</sub> で消失した。また、AUC はそれぞれ 2513、3228 及び 4663 μg・hr/mL であった。

\*本邦未承認

固形癌患者における本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータ

パラメータ (単位)	30mg/m <sup>2</sup> (n=6)	40mg/m <sup>2</sup> (n=3)	50mg/m <sup>2</sup> (n=6)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	19.3±2.5	25.6±2.9	34.1±3.3
AUC (μg・hr/mL)	2513±784	3228±790	4663±1062
t <sub>1/2</sub> (hr)	89.5±24.0	86.3±14.7	95.3±25.3
CL (L/hr/m <sup>2</sup> )	0.013±0.005	0.013±0.004	0.011±0.002
V <sub>c</sub> (L/m <sup>2</sup> )	1.57±0.19	1.57±0.17	1.47±0.13

1-コンパートメントモデル解析、平均値±標準偏差

注) 本邦で承認されている「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

## ②エイズ関連カポジ肉腫患者（外国人データ）<sup>23)</sup>

エイズ関連カポジ肉腫患者 23 例において、クロスオーバー法により 3 週間の休薬期間を設け、本剤 10 又は 20mg/m<sup>2</sup>を 30 分間かけてそれぞれ単回静脈内投与したときの血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

エイズ関連カポジ肉腫患者における本剤投与時の血漿中ドキソルビシンの薬物動態パラメータ

パラメータ（単位）	用量	
	10mg/m <sup>2</sup>	20mg/m <sup>2</sup>
C <sub>max</sub> （μg/mL）	4.12±0.215	8.34±0.49
CL（L/hr/m <sup>2</sup> ）	0.056±0.01	0.041±0.004
V <sub>ss</sub> （L/m <sup>2</sup> ）	2.83±0.145	2.72±0.120
AUC（μg・hr/mL）	277±32.9	590±58.7
t <sub>1/2α</sub> （hr）	4.7±1.1	5.2±1.4
t <sub>1/2β</sub> （hr）	52.3±5.6	55.0±4.8

2-コンパートメントモデル解析、平均値±標準誤差

注）本邦で承認されている「エイズ関連カポジ肉腫」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20mg/m<sup>2</sup>を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 2～3 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

#### (4) 消失速度定数

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の  $t_{1/2}$  参照。

##### ①各種固形癌患者

50mg/m<sup>2</sup> : 0.00760±0.00151 (/hr) (1-コンパートメントモデル解析)

##### ②エイズ関連カポジ肉腫患者 (外国人データ)

20mg/m<sup>2</sup> : 0.47±0.16 (/hr) (ノンコンパートメントモデル解析)

#### (5) クリアランス

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の CL 参照。

#### (6) 分布容積

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の  $V_c$  及び  $V_{ss}$  参照。

#### (7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

本剤の血漿蛋白結合率は測定されていないが、ドキシソルビシンの血漿蛋白結合率は約 70%である。

### 3. 吸収

該当しない

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<ラット><sup>24)</sup>

雌雄ラット (n=3/性) に <sup>14</sup>C-ドキシソルビシン塩酸塩を含む本剤 1.0mg/kg を単回静脈内投与したときの最高放射能濃度は、大脳 (雄 : 0.442 μg/g、雌 : 0.419 μg/g)、小脳 (雄 : 0.883 μg/g、雌 : 0.657 μg/g) 及び下垂体 (雄 : 2.13 μg/g、雌 : 3.09 μg/g) では投与 1 時間後に認められた。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ドキシソルピシン塩酸塩を含む本剤 1.0mg/kg を単回静脈内投与したときの  
組織内放射能濃度<sup>a</sup>

(平均値、AUC は平均値より推定、n=3/性)

組織	試料採取時点 (hr)								AUC (0→240) ( $\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/g}$ )	
	1		24		96		240			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	18.9	20.1	7.44	10.8	1.04	1.45	0.0178	0.0513	572	761
血液	12.0 <sup>b</sup>	11.8	3.47 <sup>b</sup>	6.07	0.614	0.833	0.0189	0.0370	313	437
動脈	2.38	2.86	0.758	1.12	0.477	0.402	0.220	0.157	125	132
静脈	3.09	4.12	1.43	1.70	0.492	0.607	0.171	0.226	158	197
大脳	0.442	0.419	0.128	0.134	0.0117 <sup>c</sup>	0.0291	ND	ND	9.91	12.2
小脳	0.883	0.657	0.256	0.322	ND <sup>c</sup>	0.0599	ND	ND	NC	24.8
下垂体	2.13	3.09	1.49	2.14	0.980	0.870	0.400	0.383	223	248
眼球	0.0859	0.0790	0.157	0.152	0.275	0.170	0.121	0.165	45.4	38.4
甲状腺	1.48	1.30	2.53	2.76	2.53	2.24	0.595	1.20	422	466
肺	2.72	3.69	1.42	1.99	1.06	0.886	0.273	0.267	219	238
心臓	1.02	1.00	0.912	0.920	0.495	0.470	0.156	0.135	114	109
肝臓	1.37	1.34	1.20	2.00	0.362	0.718	0.205	0.258	120	194
脾臓	3.47	3.74	14.2	19.6	5.08	8.27	2.41	5.05	1360	2160
膵臓	0.313	0.290	0.318	0.438	0.434	0.475	0.193	0.196	77.3	86.8
腎臓	1.19	1.14	1.51	1.29	0.891	0.782	0.368	0.355	201	180
副腎	1.57	2.95	1.56	2.12	0.870	0.845	ND <sup>c</sup>	0.562	122 <sup>d</sup>	259
子宮	—	0.353	—	1.23	—	0.620	—	0.360	—	151
乳腺	—	0.195	—	0.681	—	0.696	—	0.375	—	134
卵巣	—	1.06	—	3.18	—	1.52	—	0.432	—	335
精囊	0.0890	—	0.106	—	0.143	—	0.0670	—	25.7	—
精巣	0.135	—	0.172	—	0.189	—	0.134	—	39.6	—
前立腺	0.267	—	0.332	—	0.389	—	0.133	—	67.3	—
骨髄	1.46	1.53	3.81	3.12	1.44	1.58	1.04	0.695	414	373
筋肉	0.133	0.0800	0.0767	0.0952	0.106	0.0777	0.0362	0.0403	18.3	16.5
腎周囲脂肪	0.109	0.101	0.114	0.126	0.103	0.145	0.0953	0.101	24.7	29.9
皮膚	0.178	0.211	0.442	0.617	0.621	0.699	0.198	0.290	197	137
足底(前足)	0.221	0.154	0.922	0.630	1.08	0.757	0.536	0.375	308	147
足底(後足)	0.247	0.140 <sup>b</sup>	1.60	0.637	1.85	0.765 <sup>c</sup>	0.624	0.479	98.7	124
胃	0.125	0.179	0.322	0.504	0.466	0.363	0.109	0.153	69.0	73.9
小腸	0.486	0.378	1.54	1.85	1.29	1.21	0.258	0.340	218	233
大腸	0.156	0.169	0.416	0.793	0.532	0.677	0.198	0.241	89.5	125

a :  $\mu\text{g eq/g}$ , b : n=2, c : 中央値, d : AUC (0→96)

ND : 検出下限 (バックグラウンドの 1.4 倍) 未満

NC : 算出せず

## (2) 血液－胎盤関門通過性（ラット、ウサギ）

該当資料なし

<参考>

ラット<sup>25)</sup>

妊娠ラットに本剤 0.1、0.5 及び 1.0mg/kg を静脈内投与し、胎児の器官形成に及ぼす影響を検討した結果、1.0mg/kg 投与で生存胎児体重の減少、生存胎児数の減少及び吸収胚率の増加、胎児の化骨遅延が認められ、胎児毒性が示された。

ウサギ<sup>26)</sup>

妊娠ウサギに本剤 0.5、1.5 及び 2.5mg/kg を静脈内投与し、胎児の器官形成に及ぼす影響を検討した結果、胎児毒性及び流産誘発作用があることが示唆された。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>27)</sup>

卵巣癌患者にドキソルビシン塩酸塩 70mg/m<sup>2</sup> を 15 分間かけて単回静脈内投与したとき、乳汁中ドキソルビシン濃度は投与終了 24 時間後に最高値 (0.24mg/L) を示した。そのときの乳中／血漿中濃度比は 4.43 : 1 であったが、ドキソルビシンの濃度－時間曲線下面積 (AUC) は乳汁中と血漿中でほぼ同等であった。

注) 本邦で承認されている「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 50mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 4 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性（外国人データ）

エイズ関連カポジ肉腫患者 11 例に本剤 20mg/m<sup>2</sup> を 30 分間かけて単回静脈内投与し、投与終了 48 時間後に腫瘍組織及び正常皮膚組織を採取したとき、腫瘍組織のドキソルビシン濃度は正常皮膚組織に比べて中央値で 19 倍（範囲：3～53 倍）高値であった。ただし、この濃度は腫瘍組織と正常皮膚組織に含まれる血液含量の差について補正しておらず、補正後の比は 1～22 倍であると推測された。

また、エイズ関連カポジ肉腫患者 18 例を 2 群に分け、本剤又はドキソルビシン塩酸塩 10、20 又は 40mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し、投与終了 72 時間に腫瘍組織を採取したとき、腫瘍組織のドキソルビシン濃度は、ドキソルビシン塩酸塩を投与した患者に比べて、本剤を投与した患者で 5～11 倍高値であった<sup>3)</sup>。以上より、本剤投与後、腫瘍組織にドキソルビシンが選択的に移行することが示された。

注) 本邦で承認されている「エイズ関連カポジ肉腫」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 2～3 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

## 5. 代謝

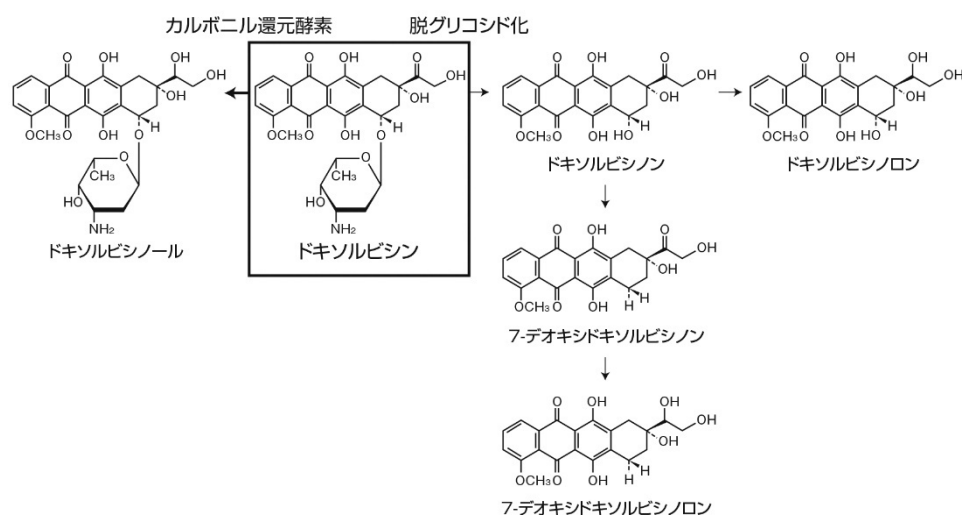
### (1) 代謝部位及び代謝経路

本剤投与後、STEALTH®リポソームは徐々に崩壊し、放出されたドキソルビシンが代謝を受けることから、ドキソルビシンの代謝経路はSTEALTH®リポソーム封入の有無に関わらず同じであると考えられる<sup>28)</sup>。

ドキソルビシン塩酸塩は肝臓において代謝を受け、主代謝物であるドキソルビシノールはサイトゾール画分のカルボニル還元酵素により生成し、ドキソルビシノンは脱グリコシド化により生成する。

本剤は肝臓で代謝され、尿及び糞中（胆汁）に排出される。エイズ関連カポジ肉腫患者 42 例を対象に、本剤 10 又は 20mg/m<sup>2</sup> を 30 分間静脈内単回投与したとき、ドキソルビシノールは低濃度（0.8～26.2ng/mL）で血漿中に認められた<sup>23)</sup>。

#### ドキソルビシンの推定代謝経路



### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種<sup>28)</sup>

ドキソルビシンの代謝に関与する主な酵素は、NADPH 依存性の *aldo-keto reductase* 及び *microsomal glycosidase* である。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>29)</sup>

弱い活性を有する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞（胆汁）中に排泄される。

(2) 排泄率（外国人データ）

エイズ関連カポジ肉腫患者 42 例を対象に、本剤 10 又は 20mg/m<sup>2</sup> を 30 分間かけて単回静脈内投与したとき、20mg/m<sup>2</sup> 投与群におけるクリアランス（CL）は 0.041L/hr/m<sup>2</sup> であった。一方、ドキソルビシン塩酸塩投与群の CL は 24～35L/hr/m<sup>2</sup> であった<sup>23)</sup>。

<ラット><sup>30)</sup>

雌雄ラット（n=3/性）に <sup>14</sup>C-ドキソルビシン塩酸塩を含む本剤 1.0mg/kg を単回静脈内投与し、液体シンチレーションカウンターを用いて投与後 240 時間までの尿及び糞中総放射能濃度を測定した。放射能の主排泄経路は糞中であり、投与後 240 時間までの糞中排泄率は約 55～60%、尿中排泄率は約 8～11% であった。

注）本邦で承認されている「エイズ関連カポジ肉腫」の用法・用量

本剤は、通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として 1 日 1 回 20mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与し、その後 2～3 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 排泄速度

「VII. 薬物動態に関する項目 6. 排泄 (2) 排泄率」の項参照。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 【警告】

- 1) 従来のドキソルビシン塩酸塩製剤の代替として本剤を投与しないこと。[「重要な基本的注意」の項参照]
- 2) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- 3) 本剤の卵巣癌患者への投与は、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の臨床試験成績等を踏まえて、有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。[「臨床成績」の項参照]
- 4) ドキソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮すること。また、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、より低い総投与量（ $400\text{mg}/\text{m}^2$ ）で心毒性が発現する可能性があるので注意すること。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 5) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 6) 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 7) ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心、息切れ、胸部及び咽喉の絞扼感、低血圧等を含む急性の infusion reaction が認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から1日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction が報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は $1\text{mg}/\text{分}$ を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

#### （解説）

- 1) 本剤は、ドキソルビシンをリポソームに封入した製剤であり、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤とは薬物動態等の性質が異なるため、代替として使用しないこと。  
「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。
- 2), 3) 抗悪性腫瘍剤の注意事項に準じて記載した。
- 4), 5) アントラサイクリン系製剤は心毒性を有することが知られており、国内における同種同効薬の添付文書に準じ心筋障害、うっ血性心不全等の心毒性について注意喚起している。外国では、ドキソルビシン塩酸塩の累積投与量が $550\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると重篤な心毒性の発現頻度が高くなると報告されている<sup>31)</sup>。  
また、心血管系疾患又はその既往症のある患者、縦隔に放射線療法を受けた患者又はシクロホスファミドなどの心毒性のある薬剤を併用している患者では、心毒性が増強されると



報告されているため、さらに少ない累積投与量から注意が必要となる<sup>31)~33)</sup>。

本剤の投与開始に際しては、心電図、心エコー等の心機能検査を実施し、本剤投与の可否を判断すること。また、投与開始後も頻回に心機能検査を実施すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法、8. 副作用」の項参照。

- 6) 重度の骨髄抑制が発現する可能性があり、持続すると重複感染、発熱性好中球減少症又は出血を来すおそれがある。本剤投与中は、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値等血液学的検査のモニタリングを頻回に行うこと。好中球数減少、血小板数減少発現時には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の「用量調節基準」に従い、本剤の減量、休薬期間の延長を行い、必要に応じて G-CSF 等の投与も考慮すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由、5. 慎重投与内容とその理由」の項参照。

- 7) Infusion reaction は、アレルギー反応、過敏症と類似した症状を示し、通常、投与中又は投与直後に発現し投与終了 24 時間以内に回復するが、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction も報告されている。したがって、投与に際しては、治療のための薬剤と救急装置をすぐに使用できるように準備し、投与速度は 1mg/分を超えないようにすること。

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照。

なお、infusion reaction の発現は、リポソーム又はその表面成分の 1 つに対する反応であることが唆され、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤では報告されていない。

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

従来のドキソルビシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

従来のドキソルビシン製剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、本剤投与により過敏症を起こす可能性があるため、本剤を投与しないこと。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者 [心筋障害があらわれることがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
- 2) 骨髄抑制のある患者（エイズ関連カポジ肉腫患者では、HIV や併用薬等により、また、卵巣

癌患者では前治療等の影響により、本剤の投与開始前から骨髄抑制が認められる場合がある。) [骨髄機能をより強く抑制するおそれがある (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]

- 3) 肝機能障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 5) 大豆アレルギーのある患者 [本剤の添加物に大豆由来の成分が含まれている。]

(解説)

- 1) 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1. 警告内容とその理由」の項参照。
- 2) 骨髄抑制のある患者では、本剤の有する骨髄抑制作用が増強されるおそれがある。HIV 感染患者においては、原疾患や HIV 感染症関連治療薬により骨髄抑制が認められる場合がある。また、卵巣癌患者においては、前治療薬等の影響により骨髄抑制が認められる場合がある。したがって、慎重に投与を行うこと。  
「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1. 警告内容とその理由、4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照。
- 3) 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項参照。
- 4) 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 9. 高齢者への投与」の項参照。
- 5) 本剤の添加剤として、水素添加大豆ホスファチジルコリン (HSPC) を含有することから、大豆アレルギーのある患者では過敏症を発現する可能性があるため注意喚起している。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- 1) 本剤はドキシソルビシン塩酸塩をリポソームに封入した製剤であることから、本剤の有効性、安全性、薬物動態等は従来のドキシソルビシン塩酸塩製剤と異なる。本剤を従来のドキシソルビシン塩酸塩製剤の代替として使用しないこと。また、本剤を従来のドキシソルビシン塩酸塩製剤と同様の用法・用量で投与しないこと。
- 2) ドキシソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意し、本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に、心機能検査 (心電図、心エコー、放射性核種スキャン、心内膜心筋生検等) を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止すること。 [「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 3) 骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血がおこることがあるので、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、他の骨髄抑制作用を有する薬剤との併用により、骨髄抑制が増強される可能性がある。 [「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 4) 急性の infusion reaction (ほてり、潮紅、胸部不快感、呼吸困難、悪心、熱感、背部痛、頻脈、そう痒症、鼻漏、腹痛、動悸、血圧上昇、顔面腫脹、頭痛、悪寒、胸痛、胸部及び咽喉の絞扼感、発熱、発疹、チアノーゼ、失神、気管支痙攣、喘息、無呼吸、低血圧、息切れ等の特徴とする) があらわれることがある。これらの症状は、投与中止又は終了後、数時間から 1 日で軽快することが多く、また、投与速度の減速により軽快することもある。一方、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction があらわれることがあるので、緊

急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「警告」、「重大な副作用」の項参照]

- 5) 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は肝機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照]
- 6) 本剤を含め、トポイソメラーゼ II 阻害剤を投与した患者で、二次性急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群が報告されている。
- 7) 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 8) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。[「その他の注意」の項参照]

(解説)

- 1) 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1. 警告内容とその理由」の項参照。
- 2) 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1. 警告内容とその理由、8. 副作用」の項参照。
- 3) 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1. 警告内容とその理由」、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由、8. 副作用」の項参照。
- 4) 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1. 警告内容とその理由、8. 副作用」の項参照。
- 5) 「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」の項参照。
- 6) トポイソメラーゼ II 阻害剤が投与された患者において、二次性白血病の発現が報告されており<sup>34)</sup>、本剤においても、他の抗癌剤との併用例で致死的な二次性急性骨髄性白血病が発現したとの報告がある。  
二次性急性骨髄性白血病のリスクについて認識し、投与終了後も長期にわたり二次癌の発現について注意する必要がある。  
国内外において本剤を含めアントラサイクリン系化学療法剤の投与により、骨髄異形成症候群の症例が報告されている。また、ドキソルビシン塩酸塩の米国及び欧州添付文書に骨髄異形成症候群が記載されている。
- 7) 本剤はリポソーム製剤であり、添加物として水素添加大豆ホスファチジルコリン等のリン脂質を含有していることから、アレルギーの発現に十分注意する必要があるため記載した。
- 8) 動物実験で性腺への影響が認められているため、注意喚起している。  
「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 15. その他の注意」の項参照。

## 7. 相互作用

本剤は、従来のドキソルビシン塩酸塩製剤で相互作用が知られている薬剤と相互作用を示す可能性がある。

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
本剤投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射 潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	心筋障害が増強されるおそれがある。	心筋に対する蓄積毒性が増強される。
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。
放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。 本剤の投与で、放射線照射の前治療に起因する皮膚反応が再発することがある。	

（解説）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 1. 警告内容とその理由、6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### <再発卵巣癌：国内臨床第Ⅱ相試験>

国内で行われた再発卵巣癌（ミューラー管を発生起源とした卵管癌、腹膜癌を含む）を対象とした臨床試験では、74例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は74例（100%）に認められた。主な副作用は、白血球数減少69例（93.2%）、好中球数減少69例（93.2%）、リンパ球数減少66例（89.2%）、ヘモグロビン減少63例（85.1%）、手足症候群58例（78.4%）、口内炎57例（77.0%）、赤血球数減少56例（75.7%）、血小板数減少45例（60.8%）、悪心45例（60.8%）、血中LDH増加38例（51.4%）、食欲不振37例（50.0%）、発疹37例（50.0%）、血中アルブミン減少36例（48.6%）、疲労34例（45.9%）、体重減少24例（32.4%）であった。（承認時）

#### <再発卵巣癌：特定使用成績調査>

再発卵巣癌を対象とした特定使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、2171例中 1581例（72.8%）に認められた。主な副作用は、口内炎 795例（36.6%）、手足症候群 723例（33.3%）、白血球減少症 372例（17.1%）、好中球減少症 294例（13.5%）、悪心 224例（10.3%）、貧血 204例（9.4%）、血小板減少症 194例（8.9%）であった。（再審査終了時）

#### <エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験>

外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした 4 臨床試験では、720 例中、血液学的検査での異常として血小板減少症 439 例（61.0%）、貧血 399 例（55.4%）、好中球減少症 352 例（48.9%）が認められた。有害事象（本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象）の情報は 705 例から得られ、83%に副作用が認められた。主な副作用（血液学的検査関連の副作用を除く）は、悪心 119 例（16.9%）、無力症 70 例（9.9%）、低色素性貧血 69 例（9.8%）、発熱 64 例（9.1%）、脱毛症 63 例（8.9%）、Al-P 増加、嘔吐、下痢各 55 例（7.8%）、口内炎 48 例（6.8%）、口腔モニリア症 39 例（5.5%）であった。

#### <エイズ関連カポジ肉腫：使用成績調査>

エイズ関連カポジ肉腫を対象とした使用成績調査における副作用（臨床検査値異常を含む）は、91 例中 43 例（47.3%）に認められた。主な副作用は、白血球減少症 20 例（22.0%）、好中球減少症 11 例（12.1%）、血小板減少症 6 例（6.6%）、貧血 6 例（6.6%）であった。（再審査終了時）

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用<sup>注)</sup>

- (1) **心筋障害（頻度不明）**：心筋症、うっ血性心不全があらわれることがあるので、本剤投与時には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量が 500mg/m<sup>2</sup> を超えると急性左室不全が生じる可能性があるため注意すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕
- (2) **骨髄抑制（白血球数減少 93.2%、好中球数減少 93.2%、血小板数減少 60.8%、ヘモグロビン減少 85.1%、赤血球数減少 75.7%）**：白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球数減少）があらわれることがある。また、骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、本剤投与時には頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕
- (3) **infusion reaction（18.9%）**：infusion reaction のうち重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の症状があらわれることがあるので、投与中は患者の状態を十分に観察し、重篤な infusion reaction が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「警告」、「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4) **手足症候群（78.4%）**：腫脹、疼痛、紅斑、手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (5) **口内炎（77.0%）**：口内炎があらわれることがあるので、本剤投与時には頻回に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

- (6) 肝機能障害（頻度不明）：肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]
- (7) 間質性肺疾患（間質性肺疾患 1.4%、肺臓炎 1.4%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 肺塞栓症（頻度不明）：致死的な肺塞栓症がまれに報告されているので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 深部静脈血栓症（1.4%）：深部静脈血栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 注）発現頻度は、国内臨床試験における頻度を示す。

### (3) その他の副作用

<再発卵巣癌 <sup>注)</sup> >				
	30%以上	5%～30%未満	5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		毛包炎、鼻咽頭炎	上気道感染、外耳炎、口腔感染、体部白癬、膀胱炎、ウイルス性肝炎、带状疱疹、ヘルペス性口内炎、感染、インフルエンザ、咽頭炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、創傷感染、咽喉頭炎	
血液およびリンパ系障害	リンパ球数減少	単球数減少、血小板数増加、白血球数増加、単球数増加	リンパ球数増加、好酸球数増加、ヘマトクリット減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、好中球数増加	
免疫系障害			季節性アレルギー、過敏症	
代謝および栄養障害	食欲不振		高カリウム血症、耐糖能障害	
精神障害			不眠症	
神経系障害		頭痛、味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー	嗅覚錯誤、浮動性めまい、感覚鈍麻、片頭痛	
眼障害			眼の障害、白内障、結膜炎、眼乾燥、眼脂、角膜炎、流涙増加、硝子体浮遊物	
耳および迷路障害			耳痛、耳鳴	
心臓障害			第一度房室ブロック、動悸、洞性頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、左脚ブロック、洞性不整脈、上室性期外収縮、心室肥大、駆出率減少、心電図 ST 部分下降、心拍数増加、心電図 ST-T 部分下降、心電図 PQ 間隔延長、心電図 ST-T 変化	
血管障害		高血圧	起立性低血圧、潮紅	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛、咳嗽	咽頭不快感、鼻漏、咽頭の炎症、鼻出血、咯血	

	30%以上	5%～30%未満	5%未満	頻度不明
胃腸障害	悪心	便秘、下痢、嘔吐、消化不良、上腹部痛、痔核	腹部膨満、腹痛、胃不快感、口唇炎、嚥下障害、肛門周囲痛、口唇びらん、腹部不快感、歯肉腫脹、歯肉炎、歯周病、小腸閉塞、舌変色、歯痛	
肝胆道系障害	LDH 増加	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、Al-P 増加、血中ビリルビン増加、血中ビリルビン減少	高ビリルビン血症、AST (GOT) 減少、LDH 減少、 $\gamma$ -GTP 減少	
皮膚および皮下組織障害	発疹	脱毛症、色素沈着障害	爪の障害、紅斑、そう痒症、多汗症、過角化、点状出血	苔癬様皮膚炎
筋骨格系および結合組織障害		背部痛	四肢痛、肩部痛、側腹部痛、筋痛、筋骨格硬直、関節痛	
腎および尿路障害		蛋白尿、尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン減少	頻尿、尿道障害、尿道痛、尿中ブドウ糖陽性、尿 pH 上昇、尿中ケトン体陽性	
生殖系および乳房障害			性器発疹、陰部そう痒症、女性外陰部潰瘍	
全身障害および投与局所様態	疲労、体重減少	倦怠感、発熱、胸痛	注射部位反応、胸部不快感、悪寒、熱感、低体温、インフルエンザ様疾患	
臨床検査	血中アルブミン減少	総蛋白減少、CK (CPK) 減少、血中 Na 減少、血中尿素増加、血中尿素減少、血中 Cl 減少、血中 K 減少、血中 K 増加、CK (CPK) 増加、血中 Cl 増加、血中 Na 増加	血圧上昇、総蛋白増加	
傷害、中毒および処置合併症			凍瘡、熱傷	

注) 再発卵巣癌における国内臨床第Ⅱ相試験 (n=74) に基づき記載した。なお、自発報告での報告は頻度不明とした。

＜エイズ関連カポジ肉腫 <sup>注1)</sup> ＞				
	5%以上 <sup>注2)</sup>	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
全身	無力症、発熱	頭痛、背部痛、感染、アレルギー反応、悪寒	顔面浮腫、蜂巣炎、敗血症、膿瘍、放射線損傷、インフルエンザ症候群、モニリア症、低体温、注射部位出血、注射部位疼痛、クリプトコッカス症、腹水	
心臓血管		胸痛、低血圧、頻脈	血栓性静脈炎、心嚢液貯留、出血、動悸、失神、脚ブロック、心拡大、心停止、片頭痛、血栓症、心室性不整脈	
皮膚・付属器	脱毛症	単純ヘルペス、発疹、そう痒	斑状丘疹状皮疹、皮膚潰瘍、皮膚変色、帯状疱疹、剥脱性皮膚炎、皮膚モニリア症、多形紅斑、結節性紅斑、せつ腫症、乾癬、膿疱性皮疹、皮膚壊死、蕁麻疹、小水疱性皮疹	苔癬様皮膚炎
消化器	悪心、嘔吐、下痢、口腔モニリア症	口腔内潰瘍形成、舌炎、便秘、アフタ性口内炎、食欲不振、嚥下障害、腹痛	消化不良、胆汁うっ滞性黄疸、胃炎、歯肉炎、潰瘍性直腸炎、大腸炎、食道潰瘍、食道炎、胃腸出血、肝不全、口腔内白斑症、膵炎、潰瘍性口内炎、肝炎、肝脾腫大、食欲亢進、黄疸、硬化性胆管炎、しぶり、宿便	
内分泌			糖尿病	
血液及びリンパ	低色素性貧血	溶血、プロトロンビン時間延長	好酸球増加症、リンパ節症、リンパ管炎、リンパ浮腫、点状出血、トロンボプラスチン減少	
代謝・栄養	Al-P 増加	ALT (GPT) 増加、体重減少、低カルシウム血症、高ビリルビン血症、高血糖	LDH 増加、高ナトリウム血症、クレアチニン増加、BUN 増加、脱水、浮腫、高カルシウム血症、高カリウム血症、高脂血症、高尿酸血症、低血糖、低カリウム血症、低脂血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症、ケトーシス、体重増加	
筋骨格			筋痛、関節痛、骨痛、筋炎	
神経			錯感覚、不眠症、末梢神経炎、うつ病、ニューロパチー、不安、痙攣、筋緊張低下、急性脳症候群、錯乱、片麻痺、筋緊張亢進、運動低下、回転性めまい	
呼吸器			胸水、喘息、気管支炎、咳嗽増加、過換気、咽頭炎、気胸、鼻炎、副鼻腔炎	
特殊感覚			中耳炎、味覚倒錯、視覚異常、盲、結膜炎、眼痛、視神経炎、耳鳴、視野欠損	
泌尿生殖			血尿、龟头炎、膀胱炎、排尿困難、性器浮腫、糖尿、腎不全	
その他		呼吸困難、アルブミン尿、肺炎、網膜炎、情動不安定、浮動性めまい、傾眠		

注 1) 外国で行われた 4 臨床試験 (n=705) の成績に基づき記載した。なお、自発報告での報告は頻度不明とした。  
注 2) 血液学的検査関連の副作用を除く。



(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①卵巣癌：国内臨床第Ⅱ相試験

国内臨床第Ⅱ相試験において、副作用は、安全性評価対象例 74 例中 74 例 (100%) に認められた。

副作用の種類	副作用発現例数 (%)				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>感染症および寄生虫症</b>					
体部白癬	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
膀胱炎	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
毛包炎	5 ( 6.8)	4 ( 5.4)	1 ( 1.4)	0	0
ウイルス性肝炎	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
帯状疱疹	1 ( 1.4)	0	0	1 ( 1.4)	0
ヘルペス性口内炎	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
感染	1 ( 1.4)	0	0	1 ( 1.4)	0
インフルエンザ	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
鼻咽頭炎	9 (12.2)	6 ( 8.1)	3 ( 4.1)	0	0
外耳炎	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
咽頭炎	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
皮膚感染	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
足部白癬	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
上気道感染	3 ( 4.1)	0	2 ( 2.7)	1 ( 1.4)	0
尿路感染	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
創傷感染	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
口腔感染	2 ( 2.7)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0
咽喉頭炎	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>					
発熱性好中球減少症	2 ( 2.7)	0	0	2 ( 2.7)	0
赤血球数減少	56 (75.7)	42 (56.8)	11 (14.9)	3 ( 4.1)	0
白血球数減少	69 (93.2)	5 ( 6.8)	20 (27.0)	39 (52.7)	5 ( 6.8)
白血球数増加	9 (12.2)	9 (12.2)	0	0	0
好中球数減少	69 (93.2)	8 (10.8)	11 (14.9)	23 (31.1)	27 (36.5)
好中球数増加	3 ( 4.1)	3 ( 4.1)	0	0	0
好酸球数増加	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
リンパ球数減少	66 (89.2)	15 (20.3)	16 (21.6)	29 (39.2)	6 ( 8.1)
リンパ球数増加	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
単球数減少	4 ( 5.4)	4 ( 5.4)	0	0	0
単球数増加	5 ( 6.8)	5 ( 6.8)	0	0	0
血小板数減少	45 (60.8)	27 (36.5)	13 (17.6)	4 ( 5.4)	1 ( 1.4)
血小板数増加	13 (17.6)	13 (17.6)	0	0	0
ヘモグロビン減少	63 (85.1)	23 (31.1)	27 (36.5)	11 (14.9)	2 ( 2.7)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
好塩基球百分率減少	4 ( 5.4)	4 ( 5.4)	0	0	0
好塩基球百分率増加	22 (29.7)	22 (29.7)	0	0	0

副作用の種類	副作用発現例数 (%)				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好酸球百分率減少	28 (37.8)	28 (37.8)	0	0	0
好酸球百分率増加	13 (17.6)	13 (17.6)	0	0	0
好中球百分率増加	38 (51.4)	38 (51.4)	0	0	0
単球百分率減少	42 (56.8)	42 (56.8)	0	0	0
単球百分率増加	54 (73.0)	54 (73.0)	0	0	0
リンパ球百分率増加	24 (32.4)	24 (32.4)	0	0	0
<b>免疫系障害</b>					
過敏症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
<b>代謝および栄養障害</b>					
食欲不振	37 (50.0)	30 (40.5)	7 (9.5)	0	0
耐糖能障害	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0
高カリウム血症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
<b>精神障害</b>					
不眠症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
<b>神経系障害</b>					
浮動性めまい	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0
味覚異常	9 (12.2)	8 (10.8)	1 (1.4)	0	0
頭痛	14 (18.9)	13 (17.6)	1 (1.4)	0	0
感覚鈍麻	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
片頭痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
嗅覚錯誤	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	5 (6.8)	4 (5.4)	1 (1.4)	0	0
<b>眼障害</b>					
白内障	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
結膜炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
眼乾燥	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
眼脂	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
眼の障害	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (2.7)	0	0
角膜炎	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
流涙増加	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
<b>耳および迷路障害</b>					
耳痛	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
耳鳴	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
<b>心臓障害</b>					
大動脈弁閉鎖不全症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
左脚ブロック	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
動悸	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
洞性不整脈	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0

副作用の種類	副作用発現例数 (%)				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
洞性頻脈	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
上室性期外収縮	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
心室肥大	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
血圧上昇	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
心拍数増加	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
心電図 ST 部分下降	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
心電図 ST-T 部分下降	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
心電図 ST-T 変化	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
心電図 PQ 間隔延長	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
駆出率減少	3 ( 4.1)	3 ( 4.1)	0	0	0
<b>血管障害</b>					
潮紅	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
高血圧	4 ( 5.4)	4 ( 5.4)	0	0	0
起立性低血圧	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 ( 1.4)	0	0	0	1 ( 1.4)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>					
咳嗽	4 ( 5.4)	3 ( 4.1)	1 ( 1.4)	0	0
鼻出血	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
喀血	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
間質性肺疾患	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
咽喉頭疼痛	5 ( 6.8)	3 ( 4.1)	2 ( 2.7)	0	0
咽頭不快感	3 ( 4.1)	3 ( 4.1)	0	0	0
肺臓炎	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
鼻漏	3 ( 4.1)	3 ( 4.1)	0	0	0
咽頭の炎症	2 ( 2.7)	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0
<b>胃腸障害</b>					
腹部不快感	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
腹部膨満	3 ( 4.1)	1 ( 1.4)	2 ( 2.7)	0	0
腹痛	3 ( 4.1)	1 ( 1.4)	2 ( 2.7)	0	0
上腹部痛	4 ( 5.4)	4 ( 5.4)	0	0	0
口唇炎	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
便秘	22 (29.7)	17 (23.0)	5 ( 6.8)	0	0
下痢	17 (23.0)	12 (16.2)	4 ( 5.4)	1 ( 1.4)	0
消化不良	6 ( 8.1)	5 ( 6.8)	1 ( 1.4)	0	0
嚥下障害	3 ( 4.1)	3 ( 4.1)	0	0	0
歯肉腫脹	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
歯肉炎	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
痔核	4 ( 5.4)	3 ( 4.1)	1 ( 1.4)	0	0
悪心	45 (60.8)	37 (50.0)	6 ( 8.1)	2 ( 2.7)	0
歯周病	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
肛門周囲痛	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
小腸閉塞	1 ( 1.4)	0	0	1 ( 1.4)	0

副作用の種類	副作用発現例数 (%)				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
胃不快感	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0	0
口内炎	57 (77.0)	29 (39.2)	22 (29.7)	6 (8.1)	0
舌変色	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
歯痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
嘔吐	17 (23.0)	11 (14.9)	5 (6.8)	1 (1.4)	0
口唇びらん	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0
<b>肝胆道系障害</b>					
高ビリルビン血症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
ALT (GPT) 増加	19 (25.7)	16 (21.6)	1 (1.4)	2 (2.7)	0
AST (GOT) 減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
AST (GOT) 増加	21 (28.4)	18 (24.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0
血中ビリルビン減少	4 (5.4)	4 (5.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	7 (9.5)	7 (9.5)	0	0	0
血中LDH減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
血中LDH増加	38 (51.4)	37 (50.0)	1 (1.4)	0	0
γ-GTP減少	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
γ-GTP増加	18 (24.3)	13 (17.6)	4 (5.4)	1 (1.4)	0
血中Al-P増加	18 (24.3)	18 (24.3)	0	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>					
脱毛症	18 (24.3)	18 (24.3)	0	0	0
紅斑	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0
多汗症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
過角化	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
爪の障害	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0	0
手足症候群	58 (78.4)	20 (27.0)	26 (35.1)	12 (16.2)	0
点状出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
そう痒症	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0
発疹	37 (50.0)	17 (23.0)	19 (25.7)	1 (1.4)	0
色素沈着障害	10 (13.5)	8 (10.8)	2 (2.7)	0	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>					
関節痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
背部痛	7 (9.5)	7 (9.5)	0	0	0
側腹部痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
筋痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
四肢痛	3 (4.1)	3 (4.1)	0	0	0
肩部痛	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
筋骨格硬直	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
<b>腎および尿路障害</b>					
頻尿	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0
蛋白尿	10 (13.5)	5 (6.8)	5 (6.8)	0	0
尿道障害	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
尿道痛	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0

副作用の種類	副作用発現例数 (%)				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血中クレアチニン減少	6 ( 8.1)	6 ( 8.1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	6 ( 8.1)	5 ( 6.8)	1 ( 1.4)	0	0
血中尿素減少	12 (16.2)	12 (16.2)	0	0	0
血中尿素増加	15 (20.3)	15 (20.3)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
尿中蛋白陽性	7 ( 9.5)	7 ( 9.5)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
尿 pH 上昇	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
<b>生殖系および乳房障害</b>					
性器発疹	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
陰部そう痒症	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
女性外陰部潰瘍	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
<b>全身障害および投与局所様態</b>					
胸部不快感	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
胸痛	4 ( 5.4)	4 ( 5.4)	0	0	0
悪寒	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
疲労	34 (45.9)	28 (37.8)	5 ( 6.8)	1 ( 1.4)	0
熱感	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
低体温	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0
インフルエンザ様疾患	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
注射部位反応	2 ( 2.7)	2 ( 2.7)	0	0	0
倦怠感	12 (16.2)	9 (12.2)	3 ( 4.1)	0	0
発熱	9 (12.2)	8 (10.8)	1 ( 1.4)	0	0
infusion reaction	14 (18.9)	13 (17.6)	1 ( 1.4)	0	0
体重減少	24 (32.4)	17 (23.0)	7 ( 9.5)	0	0
<b>臨床検査</b>					
血中アルブミン減少	36 (48.6)	28 (37.8)	8 (10.8)	0	0
総蛋白減少	20 (27.0)	20 (27.0)	0	0	0
総蛋白増加	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
血中クレアチニンホスホキナーゼ減少	18 (24.3)	18 (24.3)	0	0	0
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	8 (10.8)	6 ( 8.1)	2 ( 2.7)	0	0
血中クロール減少	11 (14.9)	11 (14.9)	0	0	0
血中クロール増加	5 ( 6.8)	5 ( 6.8)	0	0	0
血中カリウム減少	12 (16.2)	10 (13.5)	0	2 ( 2.7)	0
血中カリウム増加	11 (14.9)	11 (14.9)	0	0	0
血中ナトリウム減少	16 (21.6)	15 (20.3)	0	1 ( 1.4)	0
血中ナトリウム増加	4 ( 5.4)	3 ( 4.1)	1 ( 1.4)	0	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>					
凍瘡	1 ( 1.4)	1 ( 1.4)	0	0	0
熱傷	1 ( 1.4)	0	1 ( 1.4)	0	0

副作用名：MedDRA/J Ver. 9.0 (ICH 国際医薬用語集日本語版 Ver.9.0)

重症度の評価：CTCAE Ver. 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver.3.0)

承認時社内集計

### 卵巣がん：特定使用成績調査

特定使用成績調査において、副作用は、安全性解析対象 2171 例中 1581 例 (72.8%) に認められた。

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
調査症例数	74	2171	2245
副作用等の発現症例数	74	1581	1655
副作用等の発現件数	1569	4698	6267
副作用等の発現症例率	100.0%	72.8%	73.7%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>28 (37.8)</b>	<b>130 (6.0)</b>	<b>158 (7.0)</b>
膿瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
菌血症		2 (0.1)	2 (0.1)
体部白癬	1 (1.4)		1 (0.04)
気管支炎		1 (0.05)	1 (0.04)
蜂巣炎		4 (0.2)	4 (0.2)
結膜炎	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
膀胱炎	1 (1.4)	9 (0.4)	10 (0.4)
感染性湿疹		1 (0.05)	1 (0.04)
毛包炎	5 (6.8)	1 (0.05)	6 (0.3)
胃腸炎		3 (0.1)	3 (0.1)
消化管感染		1 (0.05)	1 (0.04)
陰部ヘルペス		1 (0.05)	1 (0.04)
歯肉炎	1 (1.4)	3 (0.1)	4 (0.2)
ウイルス性肝炎	1 (1.4)		1 (0.04)
ヘルペスウイルス感染		3 (0.1)	3 (0.1)
帯状疱疹	1 (1.4)	8 (0.4)	9 (0.4)
感染	1 (1.4)	8 (0.4)	9 (0.4)
易感染性亢進		1 (0.05)	1 (0.04)
インフルエンザ	1 (1.4)		1 (0.04)
肺膿瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
リンパ管炎		1 (0.05)	1 (0.04)
鼻咽頭炎	9 (12.2)	19 (0.9)	28 (1.2)
食道カンジダ症		1 (0.05)	1 (0.04)
膵炎		1 (0.05)	1 (0.04)
爪真菌症		1 (0.05)	1 (0.04)
口腔カンジダ症		9 (0.4)	9 (0.4)
外耳炎	2 (2.7)		2 (0.1)
中耳炎		1 (0.05)	1 (0.04)
腹膜炎		2 (0.1)	2 (0.1)
咽頭炎	2 (2.7)	11 (0.5)	13 (0.6)
肺炎		12 (0.6)	12 (0.5)
偽膜性大腸炎		1 (0.05)	1 (0.04)
腎盂腎炎		7 (0.3)	7 (0.3)
急性腎盂腎炎		1 (0.05)	1 (0.04)
子宮留膿症		1 (0.05)	1 (0.04)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
膿疱性皮疹		1 (0.05)	1 (0.04)
敗血症		4 (0.2)	4 (0.2)
皮膚感染	1 (1.4)		1 (0.04)
足部白癬	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
扁桃炎		1 (0.05)	1 (0.04)
上気道感染	3 (4.1)	1 (0.05)	4 (0.2)
尿路感染	1 (1.4)	10 (0.5)	11 (0.5)
創傷感染	1 (1.4)		1 (0.04)
口腔感染	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
リンパ節膿瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
創部膿瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
ブドウ球菌感染		1 (0.05)	1 (0.04)
感染性腸炎		1 (0.05)	1 (0.04)
真菌性敗血症		1 (0.05)	1 (0.04)
白癬感染		3 (0.1)	3 (0.1)
細菌感染		1 (0.05)	1 (0.04)
肺感染		1 (0.05)	1 (0.04)
真菌性肺炎		1 (0.05)	1 (0.04)
医療機器関連感染		2 (0.1)	2 (0.1)
口唇感染	1 (1.4)		1 (0.04)
口腔ヘルペス	1 (1.4)	4 (0.2)	5 (0.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎		2 (0.1)	2 (0.1)
カンジダ感染		1 (0.05)	1 (0.04)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		8 (0.4)	8 (0.4)
悪性胸水		1 (0.05)	1 (0.04)
骨髄異形成症候群		1 (0.05)	1 (0.04)
新生物		1 (0.05)	1 (0.04)
癌疼痛		2 (0.1)	2 (0.1)
遠隔転移を伴う新生物		1 (0.05)	1 (0.04)
再発卵巣癌		2 (0.1)	2 (0.1)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>71 (95.9)</b>	<b>736 (33.9)</b>	<b>807 (35.9)</b>
貧血	63 (85.1)	204 (9.4)	267 (11.9)
播種性血管内凝固		5 (0.2)	5 (0.2)
赤血球減少症		5 (0.2)	5 (0.2)
発熱性好中球減少症	2 (2.7)	31 (1.4)	33 (1.5)
顆粒球減少症		2 (0.1)	2 (0.1)
低プロトロンビン血症		1 (0.05)	1 (0.04)
鉄欠乏性貧血		1 (0.05)	1 (0.04)
白血球減少症	69 (93.2)	372 (17.1)	441 (19.6)
リンパ節痛		1 (0.05)	1 (0.04)
好中球減少症	69 (93.2)	294 (13.5)	363 (16.2)
汎血球減少症		12 (0.6)	12 (0.5)
血小板減少症	45 (60.8)	194 (8.9)	239 (10.6)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
骨髄機能不全		43 (2.0)	43 (1.9)
<b>免疫系障害</b>	2 (2.7)	9 (0.4)	11 (0.5)
アナフィラキシー反応		3 (0.1)	3 (0.1)
アナフィラキシーショック		1 (0.05)	1 (0.04)
アナフィラキシー様反応		1 (0.05)	1 (0.04)
過敏症	1 (1.4)	4 (0.2)	5 (0.2)
季節性アレルギー	1 (1.4)		1 (0.04)
<b>代謝および栄養障害</b>	54 (73.0)	88 (4.1)	142 (6.3)
脱水		5 (0.2)	5 (0.2)
糖尿病		2 (0.1)	2 (0.1)
耐糖能障害	1 (1.4)		1 (0.04)
高カルシウム血症		1 (0.05)	1 (0.04)
高カリウム血症	12 (16.2)	4 (0.2)	16 (0.7)
低アルブミン血症		7 (0.3)	7 (0.3)
低カルシウム血症		1 (0.05)	1 (0.04)
低クロール血症		3 (0.1)	3 (0.1)
低カリウム血症	12 (16.2)	4 (0.2)	16 (0.7)
低ナトリウム血症	16 (21.6)	7 (0.3)	23 (1.0)
低蛋白血症		1 (0.05)	1 (0.04)
食欲減退	37 (50.0)	68 (3.1)	105 (4.7)
高脂血症		1 (0.05)	1 (0.04)
過小食		1 (0.05)	1 (0.04)
<b>精神障害</b>	1 (1.4)	24 (1.1)	25 (1.1)
無感情		1 (0.05)	1 (0.04)
譫妄		2 (0.1)	2 (0.1)
うつ病		3 (0.1)	3 (0.1)
摂食障害		3 (0.1)	3 (0.1)
不眠症	1 (1.4)	13 (0.6)	14 (0.6)
落ち着きのなさ		2 (0.1)	2 (0.1)
<b>神経系障害</b>	27 (36.5)	79 (3.6)	106 (4.7)
脳出血		2 (0.1)	2 (0.1)
脳梗塞		4 (0.2)	4 (0.2)
浮動性めまい	2 (2.7)	5 (0.2)	7 (0.3)
味覚異常	9 (12.2)	28 (1.3)	37 (1.6)
脳症		1 (0.05)	1 (0.04)
頭痛	14 (18.9)	10 (0.5)	24 (1.1)
感覚鈍麻	1 (1.4)	17 (0.8)	18 (0.8)
味覚減退		1 (0.05)	1 (0.04)
片頭痛	1 (1.4)		1 (0.04)
末梢性ニューロパチー		12 (0.6)	12 (0.5)
錯感覚		1 (0.05)	1 (0.04)
嗅覚錯誤	2 (2.7)		2 (0.1)



時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
末梢性感覚ニューロパチー	5 (6.8)	4 (0.2)	9 (0.4)
失神		1 (0.05)	1 (0.04)
振戦		1 (0.05)	1 (0.04)
声帯麻痺		1 (0.05)	1 (0.04)
<b>眼障害</b>	9 (12.2)	9 (0.4)	18 (0.8)
眼精疲労		1 (0.05)	1 (0.04)
白内障	1 (1.4)		1 (0.04)
眼乾燥	1 (1.4)		1 (0.04)
眼脂	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
眼の障害	3 (4.1)		3 (0.1)
眼痛		1 (0.05)	1 (0.04)
角膜炎	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
流涙増加	1 (1.4)	4 (0.2)	5 (0.2)
瞳孔反射障害		1 (0.05)	1 (0.04)
網膜出血		1 (0.05)	1 (0.04)
硝子体浮遊物	1 (1.4)		1 (0.04)
眼瞼そう痒症		1 (0.05)	1 (0.04)
<b>耳および迷路障害</b>	2 (2.7)	1 (0.05)	3 (0.1)
耳痛	1 (1.4)		1 (0.04)
耳鳴	1 (1.4)		1 (0.04)
回転性めまい		1 (0.05)	1 (0.04)
<b>心臓障害</b>	12 (16.2)	35 (1.6)	47 (2.1)
急性心筋梗塞		1 (0.05)	1 (0.04)
狭心症		1 (0.05)	1 (0.04)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (1.4)		1 (0.04)
不整脈		2 (0.1)	2 (0.1)
第一度房室ブロック	1 (1.4)		1 (0.04)
徐脈		1 (0.05)	1 (0.04)
左脚ブロック	1 (1.4)		1 (0.04)
心不全	3 (4.1)	10 (0.5)	13 (0.6)
心タンポナーデ		1 (0.05)	1 (0.04)
心筋梗塞		3 (0.1)	3 (0.1)
動悸	1 (1.4)	12 (0.6)	13 (0.6)
心嚢液貯留		2 (0.1)	2 (0.1)
洞性不整脈	1 (1.4)		1 (0.04)
洞性頻脈	2 (2.7)		2 (0.1)
上室性期外収縮	2 (2.7)		2 (0.1)
上室性頻脈		2 (0.1)	2 (0.1)
頻脈		1 (0.05)	1 (0.04)
心室性期外収縮		2 (0.1)	2 (0.1)
虚血性心筋症		1 (0.05)	1 (0.04)
左室肥大	1 (1.4)		1 (0.04)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
<b>血管障害</b>	8 (10.8)	30 (1.4)	38 (1.7)
潮紅	1 (1.4)	12 (0.6)	13 (0.6)
高血圧	5 (6.8)	6 (0.3)	11 (0.5)
リンパ浮腫		2 (0.1)	2 (0.1)
起立性低血圧	1 (1.4)		1 (0.04)
血栓症		1 (0.05)	1 (0.04)
大静脈血栓症		1 (0.05)	1 (0.04)
静脈血栓症		1 (0.05)	1 (0.04)
深部静脈血栓症	1 (1.4)	6 (0.3)	7 (0.3)
四肢静脈血栓症		3 (0.1)	3 (0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	19 (25.7)	78 (3.6)	97 (4.3)
急性呼吸窮迫症候群		1 (0.05)	1 (0.04)
喘息		2 (0.1)	2 (0.1)
咳嗽	4 (5.4)	12 (0.6)	16 (0.7)
発声障害		1 (0.05)	1 (0.04)
呼吸困難		6 (0.3)	6 (0.3)
鼻出血	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
喀血	1 (1.4)		1 (0.04)
間質性肺疾患	1 (1.4)	25 (1.2)	26 (1.2)
喉頭痛	1 (1.4)	2 (0.1)	3 (0.1)
肺障害		2 (0.1)	2 (0.1)
咽頭潰瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
胸水		4 (0.2)	4 (0.2)
肺臓炎	1 (1.4)		1 (0.04)
湿性咳嗽		1 (0.05)	1 (0.04)
肺動脈血栓症		1 (0.05)	1 (0.04)
肺塞栓症		4 (0.2)	4 (0.2)
肺梗塞		2 (0.1)	2 (0.1)
呼吸不全		1 (0.05)	1 (0.04)
鼻漏	3 (4.1)		3 (0.1)
上気道の炎症		1 (0.05)	1 (0.04)
咽頭の炎症	2 (2.7)	1 (0.05)	3 (0.1)
口腔咽頭不快感	3 (4.1)	5 (0.2)	8 (0.4)
口腔咽頭痛	4 (5.4)	12 (0.6)	16 (0.7)
<b>胃腸障害</b>	68 (91.9)	984 (45.3)	1052 (46.9)
腹部不快感	4 (5.4)	10 (0.5)	14 (0.6)
腹部膨満	3 (4.1)	1 (0.05)	4 (0.2)
腹痛	3 (4.1)	18 (0.8)	21 (0.9)
上腹部痛	4 (5.4)	16 (0.7)	20 (0.9)
アフタ性口内炎		3 (0.1)	3 (0.1)
腹水		7 (0.3)	7 (0.3)
口唇炎	2 (2.7)	15 (0.7)	17 (0.8)
虚血性大腸炎		2 (0.1)	2 (0.1)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
便秘	22 (29.7)	55 (2.5)	77 (3.4)
下痢	17 (23.0)	53 (2.4)	70 (3.1)
十二指腸炎		1 (0.05)	1 (0.04)
消化不良	6 (8.1)	7 (0.3)	13 (0.6)
嚥下障害	3 (4.1)	5 (0.2)	8 (0.4)
胃潰瘍		4 (0.2)	4 (0.2)
胃炎		15 (0.7)	15 (0.7)
胃食道逆流性疾患		5 (0.2)	5 (0.2)
胃腸障害		5 (0.2)	5 (0.2)
胃腸出血		4 (0.2)	4 (0.2)
消化器痛		1 (0.05)	1 (0.04)
消化管穿孔		1 (0.05)	1 (0.04)
歯肉腫脹	1 (1.4)	2 (0.1)	3 (0.1)
舌痛		2 (0.1)	2 (0.1)
血便排泄		2 (0.1)	2 (0.1)
痔核	4 (5.4)	1 (0.05)	5 (0.2)
裂孔ヘルニア		1 (0.05)	1 (0.04)
回腸穿孔		1 (0.05)	1 (0.04)
イレウス	1 (1.4)	31 (1.4)	32 (1.4)
単径ヘルニア		1 (0.05)	1 (0.04)
腸管穿孔		1 (0.05)	1 (0.04)
大腸穿孔		1 (0.05)	1 (0.04)
メレナ		5 (0.2)	5 (0.2)
口腔内潰瘍形成		3 (0.1)	3 (0.1)
悪心	45 (60.8)	224 (10.3)	269 (12.0)
嚥下痛		1 (0.05)	1 (0.04)
食道潰瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
食道炎		4 (0.2)	4 (0.2)
口腔内不快感		3 (0.1)	3 (0.1)
口腔内痛		1 (0.05)	1 (0.04)
急性腭炎		1 (0.05)	1 (0.04)
消化性潰瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
歯周病	1 (1.4)		1 (0.04)
肛門周囲痛	2 (2.7)		2 (0.1)
小腸穿孔		2 (0.1)	2 (0.1)
口内炎	57 (77.0)	795 (36.6)	852 (38.0)
舌苔		1 (0.05)	1 (0.04)
舌変色	1 (1.4)		1 (0.04)
歯痛	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
嘔吐	17 (23.0)	98 (4.5)	115 (5.1)
口唇出血		1 (0.05)	1 (0.04)
口唇びらん	2 (2.7)		2 (0.1)
消化管運動過剰		1 (0.05)	1 (0.04)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
心窩部不快感		2 (0.1)	2 (0.1)
口の感覚鈍麻		1 (0.05)	1 (0.04)
胃腸の炎症		1 (0.05)	1 (0.04)
肛門びらん		1 (0.05)	1 (0.04)
口腔障害		5 (0.2)	5 (0.2)
口腔腫脹		1 (0.05)	1 (0.04)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>39 (52.7)</b>	<b>69 (3.2)</b>	<b>108 (4.8)</b>
肝機能異常	36 (48.6)	64 (2.9)	100 (4.5)
脂肪肝		2 (0.1)	2 (0.1)
高ビリルビン血症	7 (9.5)	8 (0.4)	15 (0.7)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>63 (85.1)</b>	<b>876 (40.4)</b>	<b>939 (41.8)</b>
脱毛症	18 (24.3)	14 (0.6)	32 (1.4)
水疱		13 (0.6)	13 (0.6)
皮膚炎		43 (2.0)	43 (1.9)
アレルギー性皮膚炎		1 (0.05)	1 (0.04)
水疱性皮膚炎		1 (0.05)	1 (0.04)
接触性皮膚炎		2 (0.1)	2 (0.1)
薬疹	37 (50.0)	63 (2.9)	100 (4.5)
皮膚乾燥		4 (0.2)	4 (0.2)
紅斑	2 (2.7)	44 (2.0)	46 (2.0)
多形紅斑		1 (0.05)	1 (0.04)
皮下出血		1 (0.05)	1 (0.04)
多汗症	1 (1.4)		1 (0.04)
過角化		1 (0.05)	1 (0.04)
爪変色		3 (0.1)	3 (0.1)
爪の障害	3 (4.1)	2 (0.1)	5 (0.2)
皮膚疼痛		4 (0.2)	4 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	58 (78.4)	723 (33.3)	781 (34.8)
点状出血	1 (1.4)		1 (0.04)
そう痒症	2 (2.7)	27 (1.2)	29 (1.3)
紫斑		1 (0.05)	1 (0.04)
全身性皮疹		3 (0.1)	3 (0.1)
痂皮		2 (0.1)	2 (0.1)
脂漏性皮膚炎		1 (0.05)	1 (0.04)
皮膚萎縮		1 (0.05)	1 (0.04)
皮膚障害		1 (0.05)	1 (0.04)
皮膚びらん		1 (0.05)	1 (0.04)
皮膚剥脱		16 (0.7)	16 (0.7)
皮膚色素過剰		1 (0.05)	1 (0.04)
皮膚反応		1 (0.05)	1 (0.04)
皮膚潰瘍		1 (0.05)	1 (0.04)
スティーブンス・ジョンソン症候群		1 (0.05)	1 (0.04)
中毒性表皮壊死融解症		1 (0.05)	1 (0.04)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
蕁麻疹		2 (0.1)	2 (0.1)
乾皮症		1 (0.05)	1 (0.04)
爪床出血		1 (0.05)	1 (0.04)
爪甲脱落症		2 (0.1)	2 (0.1)
皮脂欠乏症		1 (0.05)	1 (0.04)
爪色素沈着		1 (0.05)	1 (0.04)
色素沈着障害	10 (13.5)	58 (2.7)	68 (3.0)
剥脱性発疹		1 (0.05)	1 (0.04)
毛孔性角化症	1 (1.4)		1 (0.04)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>14 (18.9)</b>	<b>24 (1.1)</b>	<b>38 (1.7)</b>
関節痛	1 (1.4)	2 (0.1)	3 (0.1)
背部痛	7 (9.5)	4 (0.2)	11 (0.5)
側腹部痛	1 (1.4)		1 (0.04)
関節拘縮		1 (0.05)	1 (0.04)
筋骨格痛	3 (4.1)	7 (0.3)	10 (0.4)
頸部痛		2 (0.1)	2 (0.1)
四肢痛	3 (4.1)	9 (0.4)	12 (0.5)
筋骨格硬直	1 (1.4)		1 (0.04)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>19 (25.7)</b>	<b>14 (0.6)</b>	<b>33 (1.5)</b>
無尿		1 (0.05)	1 (0.04)
血尿		1 (0.05)	1 (0.04)
腎結石症		1 (0.05)	1 (0.04)
頻尿	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
蛋白尿	16 (21.6)		16 (0.7)
腎不全		2 (0.1)	2 (0.1)
慢性腎不全		2 (0.1)	2 (0.1)
尿道障害	1 (1.4)		1 (0.04)
尿道痛	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
腎機能障害		7 (0.3)	7 (0.3)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>3 (4.1)</b>	<b>10 (0.5)</b>	<b>13 (0.6)</b>
性器発疹	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
骨盤痛		1 (0.05)	1 (0.04)
陰部そう痒症	1 (1.4)		1 (0.04)
膣分泌物		1 (0.05)	1 (0.04)
女性外陰部潰瘍	1 (1.4)	3 (0.1)	4 (0.2)
性器紅斑		1 (0.05)	1 (0.04)
女性生殖器瘻		1 (0.05)	1 (0.04)
性器出血		1 (0.05)	1 (0.04)
膣瘻		1 (0.05)	1 (0.04)
外陰膣痛		1 (0.05)	1 (0.04)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>49 (66.2)</b>	<b>190 (8.8)</b>	<b>239 (10.6)</b>
無力症		1 (0.05)	1 (0.04)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
胸部不快感	2 (2.7)	6 (0.3)	8 (0.4)
胸痛	4 (5.4)	1 (0.05)	5 (0.2)
悪寒	1 (1.4)	3 (0.1)	4 (0.2)
死亡		3 (0.1)	3 (0.1)
疲労	34 (45.9)	8 (0.4)	42 (1.9)
異常感		4 (0.2)	4 (0.2)
熱感	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
全身性浮腫		1 (0.05)	1 (0.04)
低体温	1 (1.4)		1 (0.04)
インフルエンザ様疾患	2 (2.7)		2 (0.1)
注射部位内出血		1 (0.05)	1 (0.04)
注射部位びらん		1 (0.05)	1 (0.04)
注射部位紅斑		4 (0.2)	4 (0.2)
注射部位漏出		4 (0.2)	4 (0.2)
注射部位出血		1 (0.05)	1 (0.04)
注射部位硬結		1 (0.05)	1 (0.04)
注射部位壊死		1 (0.05)	1 (0.04)
注射部位反応	2 (2.7)		2 (0.1)
注射部位熱感		1 (0.05)	1 (0.04)
倦怠感	12 (16.2)	66 (3.0)	78 (3.5)
浮腫		10 (0.5)	10 (0.4)
発熱	9 (12.2)	76 (3.5)	85 (3.8)
口渇		1 (0.05)	1 (0.04)
末梢腫脹		4 (0.2)	4 (0.2)
異物感		1 (0.05)	1 (0.04)
疾患進行		24 (1.1)	24 (1.1)
医療機器閉塞		1 (0.05)	1 (0.04)
注入部位血管外漏出		1 (0.05)	1 (0.04)
炎症性疼痛		1 (0.05)	1 (0.04)
注射部位血管炎		2 (0.1)	2 (0.1)
<b>臨床検査</b>	<b>73 (98.6)</b>	<b>61 (2.8)</b>	<b>134 (6.0)</b>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (1.4)		1 (0.04)
血中アルブミン減少	36 (48.6)	3 (0.1)	39 (1.7)
血中クロール減少	11 (14.9)		11 (0.5)
血中クロール増加	5 (6.8)		5 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (10.8)	1 (0.05)	9 (0.4)
血中クレアチニン減少	6 (8.1)		6 (0.3)
血中クレアチニン増加	6 (8.1)	2 (0.1)	8 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (1.4)		1 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	38 (51.4)	3 (0.1)	41 (1.8)
血圧低下		2 (0.1)	2 (0.1)
血中ナトリウム増加	4 (5.4)		4 (0.2)
血中尿素減少	12 (16.2)	1 (0.05)	13 (0.6)

時期	承認時迄の状況	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
血中尿素増加	15 (20.3)		15 (0.7)
C-反応性蛋白増加		21 (1.0)	21 (0.9)
心電図異常	4 (5.4)	2 (0.1)	6 (0.3)
好酸球数増加	1 (1.4)		1 (0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (1.4)		1 (0.04)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.4)		1 (0.04)
顆粒球数減少		2 (0.1)	2 (0.1)
ヘマトクリット減少	1 (1.4)		1 (0.04)
心拍数増加	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
リンパ球数減少	66 (89.2)		66 (2.9)
リンパ球数増加	2 (2.7)		2 (0.1)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	1 (1.4)		1 (0.04)
単球数減少	4 (5.4)		4 (0.2)
単球数増加	5 (6.8)		5 (0.2)
好中球数増加	3 (4.1)		3 (0.1)
尿 pH 上昇	1 (1.4)		1 (0.04)
総蛋白減少	20 (27.0)	2 (0.1)	22 (1.0)
総蛋白増加	1 (1.4)		1 (0.04)
プロトロンビン時間延長		1 (0.05)	1 (0.04)
赤血球数減少	56 (75.7)	12 (0.6)	68 (3.0)
体重減少	24 (32.4)	1 (0.05)	25 (1.1)
白血球数増加	9 (12.2)	6 (0.3)	15 (0.7)
血中ビリルビン減少	4 (5.4)		4 (0.2)
血小板数増加	13 (17.6)		13 (0.6)
好塩基球百分率減少	4 (5.4)		4 (0.2)
好塩基球百分率増加	22 (29.7)		22 (1.0)
好酸球百分率減少	28 (37.8)		28 (1.2)
好酸球百分率増加	13 (17.6)		13 (0.6)
好中球百分率増加	38 (51.4)		38 (1.7)
単球百分率減少	42 (56.8)		42 (1.9)
単球百分率増加	54 (73.0)		54 (2.4)
リンパ球百分率増加	24 (32.4)		24 (1.1)
尿中ケトン体陽性	1 (1.4)		1 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	18 (24.3)	13 (0.6)	31 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	18 (24.3)		18 (0.8)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>16 (21.6)</b>	<b>77 (3.5)</b>	<b>93 (4.1)</b>
凍瘡	1 (1.4)		1 (0.04)
注入に伴う反応	14 (18.9)	73 (3.4)	87 (3.9)
熱傷	1 (1.4)	1 (0.05)	2 (0.1)
放射線皮膚損傷		2 (0.1)	2 (0.1)
ストーマ部炎症		1 (0.05)	1 (0.04)

再審査終了時

②エイズ関連カポジ肉腫：外国臨床試験

外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした全 10 試験で、安全性評価症例 1,783 例（承認時までの調査）中、1,463 例（82.1%）に有害事象が認められた。

●発現頻度 0.5%以上の有害事象

調査症例数	1,783 例
種類	発現症例数 (%)
<b>全身</b>	
発熱	410 (23.0)
無力症	302 (16.9)
感染	299 (16.8)
腹痛	161 (9.0)
頭痛	130 (7.3)
敗血症	107 (6.0)
疼痛	101 (5.7)
胸痛	61 (3.4)
注射部位反応	55 (3.1)
過敏症	54 (3.0)
背部痛	45 (2.5)
悪寒	43 (2.4)
蜂巣炎	43 (2.4)
顔面浮腫	38 (2.1)
膿瘍	34 (1.9)
インフルエンザ	33 (1.9)
臨床検査異常	33 (1.9)
カンジダ症	28 (1.6)
粘膜障害	28 (1.6)
倦怠感	25 (1.4)
肉腫	18 (1.0)
損傷	13 (0.7)
腹部膨満	12 (0.7)
放射線損傷	11 (0.6)
死亡	10 (0.6)
<b>心臓血管</b>	
頻脈	46 (2.6)
血管拡張	25 (1.4)
低血圧	23 (1.3)
出血	19 (1.1)
心血管障害	18 (1.0)
起立性低血圧	15 (0.8)
心嚢液貯留	11 (0.6)
血栓症	10 (0.6)
高血圧	10 (0.6)



種類	発現症例数 (%)
失神	10 (0.6)
心停止	10 (0.6)
深部静脈血栓症	9 (0.5)
動悸	9 (0.5)
<b>消化器</b>	
下痢	327 (18.3)
悪心	288 (16.2)
口腔カンジダ症	265 (14.9)
嘔吐	231 (13.0)
食欲不振	112 (6.3)
口内炎	101 (5.7)
口腔内潰瘍形成	70 (3.9)
口腔内白斑症	60 (3.4)
肝機能検査異常	59 (3.3)
便秘	58 (3.3)
肛門直腸障害	52 (2.9)
嚥下障害	46 (2.6)
舌炎	41 (2.3)
消化不良	38 (2.1)
アフタ性口内炎	33 (1.9)
大腸炎	32 (1.8)
食道炎	28 (1.6)
胃炎	27 (1.5)
歯肉炎	26 (1.5)
膵炎	24 (1.3)
胃腸障害	19 (1.1)
直腸しぶり	19 (1.1)
鼓腸	15 (0.8)
胃腸出血	13 (0.7)
肝腫大	13 (0.7)
食道潰瘍	12 (0.7)
直腸出血	11 (0.6)
小腸炎	10 (0.6)
胆嚢炎	10 (0.6)
<b>内分泌</b>	
副腎皮質機能不全	10 (0.6)
<b>血液及びリンパ</b>	
白血球減少症	914 (51.3)
貧血	431 (24.2)
血小板減少症	177 (9.9)
リンパ節症	32 (1.8)

種類	発現症例数 (%)
偽リンパ腫	21 ( 1.2)
汎血球減少症	17 ( 1.0)
溶血	15 ( 0.8)
好酸球増加症	12 ( 0.7)
<b>代謝・栄養</b>	
血中 AI-P 増加	159 ( 8.9)
体重減少	129 ( 7.2)
AST (GOT) 増加	76 ( 4.3)
末梢性浮腫	72 ( 4.0)
ALT (GPT) 増加	70 ( 3.9)
悪液質	69 ( 3.9)
低カルシウム血症	63 ( 3.5)
脱水	47 ( 2.6)
浮腫	32 ( 1.8)
低カリウム血症	31 ( 1.7)
低ナトリウム血症	31 ( 1.7)
高血糖	26 ( 1.5)
低蛋白血症	26 ( 1.5)
血中クレアチニン増加	22 ( 1.2)
高ビリルビン血症	18 ( 1.0)
血中尿素増加	14 ( 0.8)
LDH 増加	11 ( 0.6)
高リン酸血症	10 ( 0.6)
低リン酸血症	9 ( 0.5)
低血糖	9 ( 0.5)
<b>筋骨格</b>	
筋痛	36 ( 2.0)
関節痛	18 ( 1.0)
筋力低下	13 ( 0.7)
骨痛	13 ( 0.7)
<b>神経</b>	
錯感覚	70 ( 3.9)
うつ病	61 ( 3.4)
不眠症	58 ( 3.3)
ニューロパシー	51 ( 2.9)
浮動性めまい	43 ( 2.4)
末梢性ニューロパシー	35 ( 2.0)
傾眠	31 ( 1.7)
痙攣	28 ( 1.6)
不安	20 ( 1.1)
錯乱状態	18 ( 1.0)

種類	発現症例数 (%)
思考異常	18 ( 1.0)
脳症	17 ( 1.0)
筋緊張亢進	15 ( 0.8)
健忘	15 ( 0.8)
回転性めまい	10 ( 0.6)
感情不安定	10 ( 0.6)
脳炎	9 ( 0.5)
歩行障害	9 ( 0.5)
<b>呼吸器</b>	
肺炎	258 (14.5)
咳嗽	156 ( 8.7)
呼吸困難	154 ( 8.6)
副鼻腔炎	88 ( 4.9)
気管支炎	50 ( 2.8)
咽頭炎	47 ( 2.6)
鼻炎	39 ( 2.2)
肺障害	27 ( 1.5)
胸水	26 ( 1.5)
喘息	26 ( 1.5)
無呼吸	20 ( 1.1)
しゃっくり	17 ( 1.0)
呼吸障害	14 ( 0.8)
喀血	12 ( 0.7)
<b>皮膚・付属器</b>	
発疹	162 ( 9.1)
脱毛症	133 ( 7.5)
単純ヘルペス	119 ( 6.7)
多汗症	72 ( 4.0)
ざ瘡	56 ( 3.1)
そう痒	41 ( 2.3)
皮膚潰瘍	30 ( 1.7)
手足症候群	29 ( 1.6)
帯状疱疹	26 ( 1.5)
斑状丘疹状皮疹	25 ( 1.4)
皮膚障害	24 ( 1.3)
皮膚変色	22 ( 1.2)
皮膚乾燥	20 ( 1.1)
皮膚真菌感染	17 ( 1.0)
脂漏	14 ( 0.8)
水疱性皮膚炎	14 ( 0.8)
蕁麻疹	12 ( 0.7)

種類	発現症例数 (%)
爪の障害	11 ( 0.6)
剥脱性皮膚炎	11 ( 0.6)
せつ	10 ( 0.6)
湿疹	10 ( 0.6)
乾癬	9 ( 0.5)
<b>特殊感覚</b>	
網膜炎	145 ( 8.1)
中耳炎	21 ( 1.2)
結膜炎	18 ( 1.0)
網膜剥離	15 ( 0.8)
味覚異常	11 ( 0.6)
耳痛	10 ( 0.6)
失明	10 ( 0.6)
弱視	9 ( 0.5)
<b>泌尿生殖</b>	
アルブミン尿	36 ( 2.0)
性器浮腫	19 ( 1.1)
排尿困難	19 ( 1.1)
尿路感染	17 ( 1.0)
腎不全	15 ( 0.8)
腎機能障害	14 ( 0.8)
血尿	11 ( 0.6)
男性性腺機能低下	11 ( 0.6)

### エイズ関連カポジ肉腫：使用成績調査

使用成績調査において、副作用は、安全性解析対象 91 例中 43 例（47.25%）に認められた。

時期	使用成績調査
調査症例数	91
副作用等の発現症例数	43
副作用等の発現件数	97
副作用等の発現症例率	47.25%
副作用等の種類	発現症例（件数）率（%）
<b>感染症および寄生虫症</b>	3 (3.30)
肺炎	1 (1.10)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2 (2.20)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	19 (20.88)
貧血	6 (6.59)
播種性血管内凝固	1 (1.10)
顆粒球減少症	1 (1.10)
白血球減少症	4 (4.40)
好中球減少症	3 (3.30)
汎血球減少症	4 (4.40)
血小板減少症	1 (1.10)
骨髄機能不全	2 (2.20)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (1.10)
<b>代謝および栄養障害</b>	2 (2.20)
高トリグリセリド血症	1 (1.10)
高アマラーゼ血症	1 (1.10)
<b>神経系障害</b>	1 (1.10)
錯感覚	1 (1.10)
<b>眼障害</b>	2 (2.20)
眼瞼浮腫	2 (2.20)
結膜充血	1 (1.10)
<b>心臓障害</b>	2 (2.20)
徐脈	1 (1.10)
心不全	1 (1.10)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	3 (3.30)
胸水	1 (1.10)
肺高血圧症	1 (1.10)
呼吸障害	1 (1.10)
<b>胃腸障害</b>	6 (6.59)
悪心	3 (3.30)
腭炎	1 (1.10)
口内炎	1 (1.10)
嘔吐	1 (1.10)
<b>肝胆道系障害</b>	2 (2.20)
肝機能異常	2 (2.20)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 （%）
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	5 (5.49)
脱毛症	1 (1.10)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (2.20)
発疹	2 (2.20)
<b>腎および尿路障害</b>	3 (3.30)
腎機能障害	2 (2.20)
急性腎障害	1 (1.10)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	7 (7.69)
倦怠感	2 (2.20)
末梢性浮腫	2 (2.20)
発熱	2 (2.20)
多臓器機能不全症候群	1 (1.10)
<b>臨床検査</b>	24 (26.37)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.30)
血圧低下	1 (1.10)
CD4 リンパ球減少	1 (1.10)
好中球数減少	8 (8.79)
血小板数減少	5 (5.49)
白血球数減少	16 (17.58)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	3 (3.30)
くも膜下出血	1 (1.10)
腰椎骨折	1 (1.10)
注入に伴う反応	1 (1.10)

再審査終了時

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 7)」、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、  
「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 5)」、「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状 (3)」の項参照。

9. 高齢者への投与

高齢者では特に心毒性、骨髄抑制があらわれやすい。また、肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがある。用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下している。肝機能が低下している場合は本剤の高い血中濃度が持続し、副作用が強く現れる可能性がある。特に高齢者では心毒性、骨髄機能抑制が現れやすいため、投与量に留意し患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（ラット<sup>25)</sup>、ウサギ<sup>26)</sup>）で胎児毒性及び流産誘発作用が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(解説)

- 1) 本剤は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、1.0mg/kg 群で胎児体重の減少、生存胎児数の減少、吸収胚率の増加及び胎児の化骨遅延が認められている<sup>25)</sup>。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、0.5mg/kg 以上の群で胚・胎児毒性及び流産誘発作用が認められている<sup>26)</sup>。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- 2) 本剤のヒトにおける乳汁への移行については不明なため、授乳中の婦人には本剤の投与を避けること。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止すること。

## 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

(解説)

小児に対する使用経験がなく、安全性が確立していないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適切である。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

徴候、症状：

ドキシソルピシン塩酸塩の短期間での過量投与により粘膜炎、白血球減少症及び血小板減少症の頻度が増加することがある。

処置：

血小板及び顆粒球の輸血、抗菌剤投与等、適切な処置を行うとともに、粘膜炎に対する対症療法を行うこと。

#### 14. 適用上の注意

1) 投与経路	静脈内へのみ投与すること。皮下、筋肉内投与は行わないこと。
2) 調製時	本剤の取扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹼でよく洗うこと。
3) 投与時	<p>(1) 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。また、希釈後は2～8℃で保存し、24時間以内に投与すること。</p> <p>(2) 血管外漏出により、注射部位壊死が生じたとの報告があるので、静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れないよう注意すること。血管外漏出の徴候あるいは症状（刺痛感、灼熱感、紅斑等）が生じた場合には、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。なお、漏出部位を冷やすことで、症状が緩和される場合がある。</p> <p>(3) 本剤投与の際は、インラインフィルターを使用しないこと。また、投与ラインの急速なフラッシュは避けること。</p>

(解説)

- 2) 本剤が皮膚等に付着した場合、炎症を起こす可能性があるため、取扱いには十分注意すること。
- 3) 投与時
- (1) 本剤は保存剤を含有していないため、1回使い切りとし、使用後の残液は適切に廃棄すること。また、本剤を5%ブドウ糖注射液で約0.13mg/mLの濃度となるように希釈したとき、室温（16～22℃）、室内散光下で24時間までの安定性が認められている。

pH		リポソーム化率 (%)		平均粒子径 (nm)		含量 (mg/mL)	
開始時	24時間後	開始時	24時間後	開始時	24時間後	開始時	24時間後
6.23	6.22	95.6	95.1	91.0	91.3	0.136	0.136

- (2) 国内市販後において、本剤との関連が否定できない血管外漏出による注射部位壊死が集積されている。本剤は、血管外漏出時の組織侵襲の程度より、irritant drug（局所での炎症を起こすが潰瘍形成までには至らない薬剤）であると考えられている。したがって、血管外漏出が起こった場合、炎症を起こす可能性があるため、投与を直ちに中止し、別の静脈で再開すること。必要に応じて漏出部位の冷却等の処置を行うこと。
- (3) 本剤はフィルターで除去されることから、インラインフィルターは使用しないこと。また、投与終了後に急速なフラッシュを行うと、本剤が急激に投与される可能性があることから、急速なフラッシュを行わないこと。



## 15. その他の注意

- 1) 本剤を1年以上投与した患者又はドキソルビシン塩酸塩の総投与量が720mg/m<sup>2</sup>を超えた患者で、二次性口腔内腫瘍が報告されている。ただし、本剤投与後の二次性口腔内腫瘍の報告数は少なく、さらに、投与期間及び総投与量の情報は、一部の患者の情報に基づくものであり限られている。
- 2) 動物実験でドキソルビシン塩酸塩及び関連化合物は遺伝毒性及び発癌性を有することが示されている。
- 3) ラットに反復静脈内投与した実験で、1mg/kg投与群において精巣小型化及び精巣内精子数減少が認められ<sup>35)</sup>、イヌに反復静脈内投与した実験で、0.25～1mg/kg投与群において精巣重量減少、精細管変性及び精子未形成が認められた<sup>36)</sup>。
- 4) ドキソルビシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがある。

(解説)

- 1) 海外において、本剤を投与した患者で二次性口腔内腫瘍が報告されているため、注意喚起している。
- 2) 本剤による遺伝毒性及び癌原性試験は行っていないが、ドキソルビシン塩酸塩及び関連化合物において、動物実験で突然変異誘発性及び発癌性を有するため、注意喚起している。
- 3) 「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」の項参照。
- 4) ドキソルビシン塩酸塩の有する色により、尿が赤色となることがあるので、本剤投与に際しては、患者に説明すること。

## 16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物種、性別	投与経路	投与量	結果
(1) 中枢神経系に対する作用 <sup>37)</sup>	ラット、雄 (Crj : CD (SD) IGS)	単回 静脈内投与	1、3、9 (mg/kg)	1mg/kg 以上で投与 24 時間後まで、一般症状及び神経行動学的機能に影響を及ぼさなかった。
(2) 呼吸循環器系に対する作用 <sup>38)</sup>	イヌ、雄 (ビーグル)	静脈内 1 時間 持続投与	1、3 (mg/kg/時)	1mg/kg/時 以上で投与開始直後に、STEALTH®リポソーム封入プラセボ投与に起因すると考えられる可逆的な血圧低下がみられたが、投与終了時までには回復した。1mg/kg/時以上で投与終了 24 時間後まで、心拍数、心電図の波形及び各パラメータ（PR 間隔、RR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc）、呼吸数、動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血炭酸ガス分圧及びヘモグロビン (Hb) 酸素飽和度に変化はみられず、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。
(3) 血液系に対する作用 <sup>39)</sup>	ヒト血液	<i>in vitro</i>	2 (mg/mL)	溶血作用を示さず、ヒト血清又は血漿中で沈殿・凝集を起こさないことが確認された。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種、性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
ラット、雄 (Sprague Dawley) <sup>40)</sup>	静脈内	4、8、12	12mg/kg 群で 10 例中 4 例、8mg/kg 群で 10 例中 1 例が一般状態悪化のため死亡した。全投薬群で尾、足趾及び陰囊の障害、足趾、陰茎及び陰囊などの腫脹、紅斑、痂皮及びびらん、粗毛、脱毛、陰茎突出、嗜眠、円背位、削瘦並びに呼吸困難などが観察され、血液学的及び血液生化学的検査値の変動も認められた。これらの所見は、生存例では観察期間中に回復性を示した。概略の致死量は 8mg/kg であった。
イヌ、雌雄 (ビーグル) <sup>41)</sup>	静脈内	1.5、1.8、2.1	本剤の漏出に起因する投与部位の重篤な障害及び一般状態悪化のため、2.1mg/kg 群の雌 3 例中 1 例を切迫屠殺した。生存動物では、皮膚の腫脹、紅斑、脱毛、痂皮及び損傷、異常便、赤色尿、活動性低下、削瘦、冷触感などが認められ、血液学及び血液生化学的検査値の変動も認められた。これらの所見は、生存例では観察期間中に回復性を示した。概略の致死量は雄が 2.1mg/kg 超、雌が 2.1mg/kg であった。

### (2) 反復投与毒性試験

動物種、性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
ラット、雌雄 (Sprague Dawley) <sup>35)</sup>	静脈内	本剤： 0.25、1.0、1.5 ドキシソルピシン 塩酸塩： 1.0 (3 日おき に計 13 回)	1.5mg/kg 群で 8 回投与終了後、一般状態悪化のため雄 15 例中 7 例、雌 15 例中 1 例を切迫屠殺したため、1.5mg/kg 群の投与を中止した。また、1.0mg/kg 群の雌 15 例中 1 例を一般状態悪化のため切迫屠殺した。 一般状態観察では、1.0mg/kg 群で皮膚障害及び接触過敏などが認められ、0.25mg/kg 群でも軽度な皮膚障害が認められた。これらの所見は、休薬期間終了時にはほとんど回復した。体重増加量及び摂餌量の減少が、1.0mg/kg 群に認められた。また、ドキシソルピシン塩酸塩群と比較して、本剤は腎臓、心臓、骨髄に対する影響が軽度であることが示された。一方、皮膚障害はドキシソルピシン塩酸塩群より強く認められ、精巣及び神経に対する影響はドキシソルピシン塩酸塩群と同程度であった。無毒性量は 0.25mg/kg 未満であった。
イヌ、雌雄 (ビーグル) <sup>36)</sup>	静脈内	本剤： 0.25、0.75、1.0 ドキシソルピシン 塩酸塩： 1.0 (21 日おき に計 10 回)	全投薬群で試験期間中に死亡は認められなかった。0.75mg/kg 以上の群で皮膚の障害及び色素沈着が認められ、皮膚障害部位に脱毛が認められた。皮膚障害の多くは休薬期間中に回復したが、脱毛は継続的に認められた。また、ドキシソルピシン塩酸塩群と比較して、心臓及び骨髄に対する影響が弱いことが示された。一方、精巣に対する影響はドキシソルピシン塩酸塩群と同程度であった。無毒性量は 0.25mg/kg 未満であった。

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種、性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
胚・胎児発生に関する試験 (Segment II) <sup>25)</sup>	妊娠ラット (Sprague Dawly)	静脈内	0.1、0.5、1.0 (妊娠 6 日から 15 日の間、3 日おきに計 4 回)	母動物では、0.5mg/kg 以上の群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児では、1.0mg/kg 群において生存胎児体重の減少、生存胎児数の減少及び吸収胚率の増加が認められ、胎児毒性が示された。また、同群に胎児発育遅延に起因する化骨遅延が認められた。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.1mg/kg、母動物の生殖能に対する無毒性量は 0.5mg/kg 及び胎児に対する無毒性量は 0.5mg/kg であった。
胚・胎児発生に関する試験 (Segment II) <sup>26)</sup>	妊娠ウサギ (NZW)	静脈内	0.5、1.5、2.5 (妊娠 6 日から 18 日の間、3 日おきに計 5 回)	1.5mg/kg 群で 5 例中 1 例、2.5mg/kg 群で 5 例中 3 例が妊娠後期に死亡した。また、0.5mg/kg 群で全例が流産したため切迫屠殺したところ、全例で吸収胚が認められた。1.5 及び 2.5mg/kg 群の生存例においても全例で吸収胚が認められたことから、流産誘発作用及び胚・胎児致死作用が示された。

(4) その他の特殊毒性

試験項目	動物種、性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果
局所刺激性 <sup>44)</sup>	ウサギ、雄 (NZW)	単回静脈内	0.2、2.0mg/耳	肉眼観察において腫脹は認められず、生理食塩液群を含む全群に投与部位で試験 2~4 日に極めて軽微な紅斑が認められた。病理組織学的検査では被験物質に起因する所見は認められなかった。
局所刺激性 <sup>42)</sup>	ウサギ、雄 (NZW)	単回皮下	0.2、2.0mg/部位	肉眼観察において、投与部位に紅斑、腫脹及び痂皮形成が認められ、投与部位の病理組織学的検査において、試験 15 及び 29 日に浮腫、骨格筋変性、線維化及び慢性活動性炎症が認められたが、試験 29 日には回復傾向が認められた。
抗原性 <sup>43)</sup>	モルモット、雄 (Hartley)	ASA : 感作 : 皮下/静脈内 惹起 : 静脈内 PCA : 感作 : 静脈内 惹起 : 静脈内	感作 : 0.16、0.8mg/kg (2 週間おきに計 3 回) 惹起 : 5mg/kg 感作 : - 惹起 : 5mg/kg	能動的全身アナフィラキシー反応 (ASA 反応) 及び受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA 反応) は、いずれも陰性であった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品\*

\*医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドキソルビシン塩酸塩 毒薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：20 ヶ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

2～8℃（凍結を避けること）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意 2) 調製時」の項参照。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ドキシル®注 20mg：1 バイアル（10mL）

**7. 容器の材質**

バイアル：ホウケイ酸ガラスバイアル  
ゴム栓：ブロモブチルゴム  
シール：アルミニウム

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：ドキソルビシン塩酸塩（アドリアシン注用 10）  
同効薬：ピラルビシン、エピルビシン塩酸塩、アクリルビシン塩酸塩（卵巣癌）

**9. 国際誕生年月日**

1995 年 11 月

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2007 年 1 月 4 日  
承認番号：21900AMX00001000

**11. 薬価基準収載年月日**

2007 年 1 月 19 日

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

効能・効果追加：2009 年 4 月 22 日  
がん化学療法後に増悪した卵巣癌

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：がん化学療法後に増悪した卵巣癌 2016 年 9 月 30 日  
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号のいずれにも該当しない。  
再審査結果公表年月日：エイズ関連カポジ肉腫 2018 年 9 月 27 日  
再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号のいずれにも該当しない。

**14. 再審査期間**

エイズ関連カポジ肉腫 10 年（満了年月 2017 年 1 月）  
がん化学療法後に増悪した卵巣癌 5 年 10 ヶ月（満了年月 2015 年 2 月）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ドキシル®注 20mg	117734301	4235402A1025	620004851

17. 保険給付上の注意

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Arcamone F, et al. *Biotechnol Bioeng*, 11 : 1101-1110, 1969
- 2) Woodle MC, et al. *Biochem Biophys Acta*, 1113 (2) : 171-199, 1992
- 3) Northfelt DW, et al. *STEALTH® LIPOSOMES*.CRC Press, Boca Raton : 257-266, 1995
- 4) Gabizon A, et al. *Cancer Research*, 54 (4) : 987-992, 1994
- 5) Vaage J, et al. *Cancer*, 73 : 1478-1484, 1994
- 6) Huang SK, et al. *Am J Pathol*, 143 (1) : 10-14, 1993
- 7) 吉田清一 監修. *がん化学療法の副作用対策-改訂版-*, 先端医学社, 東京, 487-493, 1996
- 8) Benjamin R, et al. *Cancer Chemother Rep*, 58 : 271, 1974
- 9) Katsumata N, et al. *Jpn J Clin Oncol*, 38 (11) : 777-785, 2008
- 10) ドキシル注のエイズ関連カポジ肉腫患者に対する臨床試験 (社内資料)
- 11) Fujisaka Y, et al. *Jpn J Clin Oncol*, 36 (12) : 768-774, 2006
- 12) 社内資料 ; (エイズ関連カポジ肉腫 海外臨床第 I 相試験)
- 13) 社内資料 ; (エイズ関連カポジ肉腫 海外臨床第 II/III 相試験)
- 14) Gordon AN, et al. *Gynecol Oncol*, 95 (1) : 1-8, 2004
- 15) Northfelt DW, et al. *J Clin Oncol*, 16 : 2445-2451, 1998
- 16) Stewart S, et al. *J Clin Oncol*, 16 : 683-691, 1998
- 17) Di Marco A. *Cancer Chemother Rep*, 3,6 : 91-106, 1975
- 18) 根岸嗣治, 他. *薬学雑誌*, 93 (11) : 1498, 1973
- 19) Potmesil M, et al. *Cancer Res*, 48 : 3537, 1988
- 20) Vaage J, et al. *Cancer*, 72 : 3671-3675, 1993
- 21) Minko T. ドキシル注の卵巣癌異種移植モデルでの増殖抑制作用 (社内資料)
- 22) Stürzl M, et al. *Res Virol*, 145 : 261-269, 1994
- 23) 米国添付文書
- 24) De Zwart L. 組織内分布 (ラット/単回投与) (社内資料)
- 25) Dearlove GE. ドキシル注の生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 26) Holiday DE. ドキシル注の生殖発生毒性試験 (社内資料)
- 27) Egan PC, et al. *Cancer Treat Rep*, 69 (12) : 1387-1389, 1985
- 28) Arnold RD, et al. *J.Chromatogr.B*, 808 : 141-152, 2004
- 29) Schott B, et al. *Biochem Pharmacol*, 38 (22) : 4069-4074, 1989
- 30) De Zwart L. 排泄 (ラット/単回投与) (社内資料)
- 31) Von Hoff DD, et al. *Ann Intern Med*, 91 : 710-717, 1979
- 32) Praga C, et al. *Cancer Treat Rep*, 63 : 827-834, 1979
- 33) Minow RA, et al. *Cancer Chemother Rep, Part 3* (6) : 195-201, 1975
- 34) 阿部達生. *癌と化学療法*, 26 : 1999-2008, 1999
- 35) Kiorpes AL. ドキシル注の反復投与毒性試験 (ラット) (社内資料)
- 36) Sullivan TM. ドキシル注の反復投与毒性試験 (イヌ) (社内資料)
- 37) 出口芳樹. ドキシル注の中樞神経系に対する安全性薬理試験 (ラット) (社内資料)
- 38) 桑野康一. ドキシル注の心血管及び呼吸系に対する安全性薬理試験 (イヌ) (社内資料)
- 39) Salamon CM. ドキシル注の血液系に対する作用 (社内資料)
- 40) Doherty TV. ドキシル注の単回静脈内投与毒性試験 (ラット) (社内資料)



- 41) Kleeman JM. ドキシル注の単回静脈内投与毒性試験（イヌ）（社内資料）
- 42) Salamon CM. ドキシル注の単回皮下投与における局所刺激性試験（ウサギ）（社内資料）
- 43) 高橋義博. ドキシル注の抗原性試験（モルモット）（社内資料）
- 44) ドキシル注の単回静脈内投与における局所刺激性試験（ウサギ）（社内資料）
- 45) Krown SE, et al. J Clin Oncol, 7（9）：1201-1207, 1989

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2008年10月29日までに、アメリカ、カナダ、EUを含む世界75カ国で卵巣癌、80カ国でエイズ関連カポジ肉腫、68カ国で乳癌、40カ国で多発性骨髄腫に対し承認されている。

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果及び用法・用量】

- 1) がん化学療法後に増悪した卵巣癌  
通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回50mg/m<sup>2</sup>を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後4週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。  
なお、患者の状態により適宜減量する。
- 2) エイズ関連カポジ肉腫  
通常、成人にはドキソルビシン塩酸塩として1日1回20mg/m<sup>2</sup>を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2~3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。  
なお、患者の状態により適宜減量する。

国名	アメリカ
販売名	DOXIL <sup>®</sup>
会社名	Janssen Products, LP
発売年	1995年
剤形	注射用懸濁液
含量	10mL : 20mg/バイアル(2mg/mL) 25mL : 50mg/バイアル(2mg/mL)
効能・効果	<p>Ovarian Cancer DOXIL<sup>®</sup> is indicated for the treatment of patients with ovarian cancer whose disease has progressed or recurred after platinum-based chemotherapy.</p> <p>AIDS-Related Kaposi's Sarcoma DOXIL<sup>®</sup> is indicated for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma in patients after failure of prior systemic chemotherapy or intolerance to such therapy.</p> <p>Multiple Myeloma DOXIL<sup>®</sup>, in combination with bortezomib, is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma who have not previously received bortezomib and have received at least one prior therapy.</p>
用法・用量	<p>Ovarian Cancer The recommended dose of DOXIL<sup>®</sup> is 50 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 60 minutes every 28 days until disease progression or unacceptable toxicity.</p> <p>AIDS-Related Kaposi's Sarcoma The recommended dose of DOXIL<sup>®</sup> is 20 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 60 minutes every 21 days until disease progression or unacceptable toxicity.</p>

	<p><b>Multiple Myeloma</b></p> <p>The recommended dose of DOXIL<sup>®</sup> is 30 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 60 minutes on day 4 of each 21-day cycle for eight cycles or until disease progression or unacceptable toxicity. Administer DOXIL<sup>®</sup> after bortezomib on day 4 of each cycle.</p>
--	--

(2021年1月現在)

国名	EU
販売名	Caelyx <sup>®</sup>
会社名	Janssen-Cilag International NV
発売年	1996年
剤形	注射用懸濁液
含量	10mL : 20mg/バイアル(2mg/mL) 25mL : 50mg/バイアル(2mg/mL)
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>– As monotherapy for patients with metastatic breast cancer, where there is an increased cardiac risk.</li> <li>– For treatment of advanced ovarian cancer in women who have failed a first-line platinum-based chemotherapy regimen.</li> <li>– In combination with bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma in patients who have received at least one prior therapy and who have already undergone or are unsuitable for bone marrow transplant.</li> <li>– For treatment of AIDS-related Kaposi’s sarcoma (KS) in patients with low CD4 counts (&lt; 200 CD4 lymphocytes/mm<sup>3</sup>) and extensive mucocutaneous or visceral disease.</li> </ul> <p>Caelyx<sup>®</sup> may be used as first-line systemic chemotherapy, or as second line chemotherapy in AIDS-KS patients with disease that has progressed with, or in patients intolerant to, prior combination systemic chemotherapy comprising at least two of the following agents: a vinca alkaloid, bleomycin and standard doxorubicin (or other anthracycline).</p>
用法・用量	<p><u><i>Breast cancer/Ovarian cancer</i></u></p> <p>Caelyx<sup>®</sup> is administered intravenously at a dose of 50 mg/m<sup>2</sup> once every 4 weeks for as long as the disease does not progress and the patient continues to tolerate treatment.</p> <p><u><i>Multiple myeloma</i></u></p> <p>Caelyx<sup>®</sup> is administered at 30 mg/m<sup>2</sup> on day 4 of the bortezomib 3 week regimen as a 1 hour infusion administered immediately after the bortezomib infusion. The bortezomib regimen consists of 1.3 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 4, 8, and 11 every 3 weeks. The dose should be repeated as long as patients respond satisfactorily and tolerate treatment. Day 4 dosing of both medicinal products may be delayed up to 48 hours as medically necessary. Doses of bortezomib should be at least 72 hours apart.</p> <p><u><i>AIDS-related KS</i></u></p> <p>Caelyx<sup>®</sup> is administered intravenously at 20 mg/m<sup>2</sup> every two-to-three</p>

	weeks. Avoid intervals shorter than 10 days as medicinal product accumulation and increased toxicity cannot be ruled out. Treatment of patients for two-to-three months is recommended to achieve a therapeutic response. Continue treatment as needed to maintain a therapeutic response.
--	--

(2021年1月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類）

該当資料なし

### (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUの添付文書とは異なる。

#### 【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

米国の添付文書	<p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>Based on findings in animals and its mechanism of action, DOXIL can cause fetal harm when administered to a pregnant woman; avoid the use of DOXIL during the 1st trimester. In animal reproduction studies, DOXIL was embryotoxic in rats and abortifacient in rabbits following intravenous administration during organogenesis at doses approximately 0.12 times the recommended clinical dose. Available human data do not establish the presence or absence of major birth defects and miscarriage related to the use of doxorubicin hydrochloride during the 2nd and 3rd trimesters. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of DOXIL in pediatric patients have not been established.</p>
---------	--

(2021年1月現在)

EUの添付文書	<p><u>Pregnancy</u></p> <p>Doxorubicin hydrochloride is suspected to cause serious birth defects when administered during pregnancy. Therefore, Caelyx® should not be used during pregnancy unless clearly necessary.</p> <p><u>Women of child-bearing potential</u></p> <p>Women of child-bearing potential must be advised to avoid pregnancy while they or their male partner are receiving Caelyx® and in the six months following discontinuation of Caelyx® therapy.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is not known whether Caelyx® is excreted in human milk. Because many medicinal products, including anthracyclines, are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, therefore mothers must discontinue nursing prior to beginning Caelyx® treatment. Health experts recommend that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The experience in children is limited. Caelyx® is not recommended in patients below 18 years of age.</p>
---------	---

(2021年1月現在)

---

## XⅢ. 備考

---

### 1. その他の関連資料

該当資料なし